

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 233/78, 235/02, A61K 31/415</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/18794</b>
			(43) Date de publication internationale: 13 juillet 1995 (13.07.95)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR95/00004</b> (22) Date de dépôt international: 4 janvier 1995 (04.01.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/00042      5 janvier 1994 (05.01.94)      FR 94/10660      6 septembre 1994 (06.09.94)      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR).</b> (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>CLAUSSNER, André [FR/FR]; 62, rue Marc-Viéville, F-93250 Villemomble (FR). GOUBET, François [FR/FR]; 54, rue des Volontaires, F-75015 Paris (FR). TEUTSCH, Jean-Georges [FR/FR]; Bâtiment 3, Résidence Lavoisier, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR).</b> (74) Mandataire: <b>VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).</b>		(81) Etats désignés: <b>AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, RU, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b> Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: <b>NOVEL OPTIONALLY SUBSTITUTED PHENYLIMIDAZOLIDINES, INTERMEDIATES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION, THEIR USE AS DRUGS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM</b> (54) Titre: <b>NOUVELLES PHENYLIMIDAZOLIDINES EVENTUELLEMENT SUBSTITUEES, LEUR PROCEDE ET DES INTERMEDIAIRES DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT</b> (57) Abstract <p>Products of general formula (I); wherein Z<sub>1</sub> and Z<sub>2</sub>, which are the same or different, are cyano, nitro, halogen, trifluoromethyl or free, esterified or saltified carboxy; the grouping -A-B- is selected from radicals (a) and (b) wherein X is oxygen or sulphur, R<sub>3</sub> is R<sub>3</sub> except for the hydrogen value, R<sub>3</sub> is selected from the following radicals: hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aryl-alkyl; Y is oxygen or sulphur or NH, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, which are the same or different, are chiefly hydroxyl-substituted alkyl, except for products wherein R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, which are the same or different, are hydrogen or a (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl radical optionally substituted by one or more halogen atoms or R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are a (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl radical or one of R<sub>4</sub> or R<sub>5</sub> is methyl, the other being hydroxymethyl, Y is oxygen or NH, -A-B- is (c), Z<sub>1</sub> is a 4-nitro radical and Z<sub>2</sub> a 3-CF<sub>3</sub> radical.</p>			
		<div style="text-align: right;">(I)</div>	
		<div style="text-align: right;">(a)</div>	
		<div style="text-align: right;">(b)</div>	
		<div style="text-align: right;">(c)</div>	

(57) Abrégé

L'invention a notamment pour objet les produits de formule générale (I), dans laquelle: Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> identiques ou différents représentent cyano, nitro, halogène, trifluorométhyle ou carboxy libre estérifié ou salifié, le groupement -A-B est choisi parmi les radicaux (a) et (b) dans lesquels X représente oxygène ou soufre, R<sub>3</sub> représente R<sub>3</sub> à l'exception de la valeur hydrogène, R<sub>3</sub> est choisi parmi les radicaux suivants: hydrogène; alkyle, alcényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle, éventuellement substitués; Y représente oxygène ou soufre ou NH, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents représentent notamment alkyle substitué par hydroxyle, à l'exception des produits dans lesquels R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents, représentent hydrogène ou un radical alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un radical cycloalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) ou l'un de R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> représente méthyle, l'autre hydroxyméthyle, Y représente oxygène ou NH, -A-B- représente (c), Z<sub>1</sub> est un radical 4-nitro et Z<sub>2</sub> un radical 3-CF<sub>3</sub>.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Nouvelles phénylimidazolidines éventuellement substituées,  
leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur  
application comme médicaments et les compositions  
pharmaceutiques les renfermant.

5

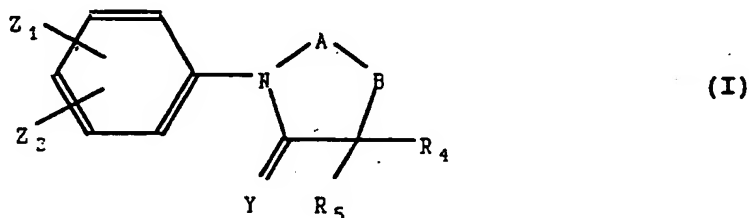
La présente invention concerne de nouvelles phénylimidazolidines éventuellement substituées, leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

10 Dans la demande japonaise J 48087030 sont décrites des 3-phényl 2-thiohydantoïnes qui sont présentées comme inhibant la germination de certaines plantes.

Dans les demandes de brevets européens 0 494 819 et 0 578 516 sont décrites des imidazolidines qui sont  
 15 présentées comme possédant une activité antiandrogène. Les produits de ce brevet sont cependant différents des produits de la présente demande de brevet.

La présente invention a donc pour objet les produits de formule générale (I) :

20



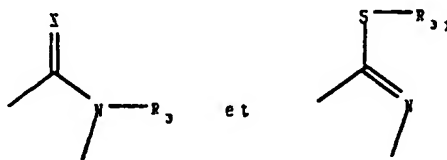
25

dans laquelle :

$Z_1$  et  $Z_2$  identiques ou différents représentent un radical  
 30 cyano, nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical carboxy libre estérifié, amidifié ou salifié,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux

35

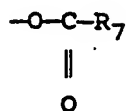




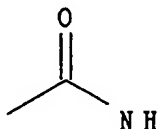
dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre  
 $R_{3j}$  représente  $R_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et  $R_3$   
 est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
- 5 - les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-  
 alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant  
 éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants  
 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy  
 éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, alkoxy, hy-  
 10 droxyalkyle, alkényloxy, alkynyloxy, trifluorométhyle, mer-  
 capto, cyano, acyle, acyloxy, aryle, S-alkyle, S-aryle éven-  
 tuellement substitués, dans lesquels l'atome de soufre est  
 éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone,  
 carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou  
 15 dialkylamino, un radical cyclique comprenant 3 à 6 chaînons  
 et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes  
 choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote et  
 le radical  $-O-C-R_7$

- $$\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$$
- 20 dans lequel  $R_7$  représente un radical alkyle, hydroxy, alcoxy,  
 aryle ou aryloxy,  
 les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éven-  
 tuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène,  
 25 d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de  
 sulfoxyde ou de sulfone, les atomes d'azote étant éventuelle-  
 ment oxydés,  
 les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement  
 substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle,  
 30 alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle,  
 Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical  
 NH,  
 $R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents représentent un atome  
 d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de  
 35 carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substi-  
 tuants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical



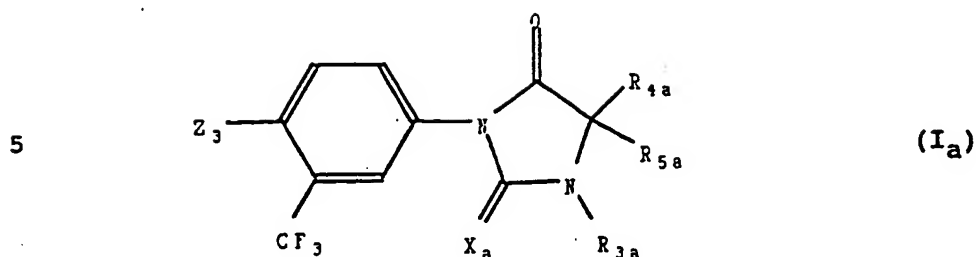
tel que défini ci-dessus, le radical hydroxyle éventuellement  
 5 estérifié, étherifié ou protégé, les radicaux phénylthio et  
 alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de  
 carbone, les radicaux phénylthio et alkylthio, dans lesquels  
 l'atome de soufre peut être oxydé en sulfoxyde ou sulfone,  
 eux-mêmes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs  
 10 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical  
 hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, le  
 radical carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino,  
 mono ou dialkylamino, à l'exception des produits dans  
 lesquels  $R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents, représentent un  
 15 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes  
 de carbone non substitué ou substitué par un ou plusieurs  
 atomes d'halogène, ceux dans lesquels l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  repré-  
 sente un radical méthyle et l'autre représente un radical  
 hydroxyméthyle, Y représente un atome d'oxygène ou  
 20 un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical



25

$Z_1$  en position 4 représente un radical nitro et  $Z_2$  en  
 position 3 représente un radical trifluorométhyle,  
 ceux dans lesquels  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent tous deux un atome  
 d'halogène et ceux dans lesquels l'un de  $Z_1$  et  $Z_2$  représente  
 30 un atome d'halogène, l'un de  $R_4$  et  $R_5$  représente un radical  
 alkyle substitué par le groupement -S-CH<sub>3</sub> et  $R_3$  représente un  
 atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 b) les produits de formule (I<sub>2</sub>) :

35



- 10 dans laquelle Z<sub>3</sub> représente un radical cyano ou nitro,  
 R<sub>3a</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
 linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,  
 éventuellement substitué par un atome de fluor, un radical  
 cyano,
- 15 R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> sont tels que l'un représente un radical méthyle  
 et l'autre représente un radical méthyle substitué par un  
 atome de fluor ou bien R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> identiques représentent un  
 radical méthyle substitué par un atome de fluor, ou bien R<sub>4a</sub>  
 et R<sub>5a</sub> forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés
- 20 un radical cyclopentyle,  
 X<sub>a</sub> représente un atome de soufre ou d'oxygène, à l'exception  
 du produit dans lequel Z<sub>3</sub> représente un radical cyano, X<sub>a</sub>  
 représente un atome de soufre, R<sub>3a</sub> représente un radical  
 méthyle et R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> forment avec l'atome de carbone auquel
- 25 ils sont liés un radical cyclopentyle,  
 et c) les produits suivants :
- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidi-  
 nyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imida-  
 30 zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-  
 zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-(2-hydroxyéthoxy) éthyl) 1-  
 imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 35 lesdits produits de formule (I), (I<sub>a</sub>) et les produits cités  
 étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères  
 et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels  
 d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les

bases minérales et organiques desdits produits.

Pour la définition des substituants indiqués ci-dessus et dans ce qui suit, les définitions utilisées peuvent avoir les valeurs suivantes :

5 Le terme alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié ayant au plus 12 atomes de carbone tel que par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-  
10 hexyle, heptyle, octyle, décyle, undécyle, dodécyle.

On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle et n-butyle.

Le terme alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié  
15 ayant au plus 12 atomes de carbone tel que par exemple vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexényle.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère les radicaux ayant au plus 4 atomes de carbone et notamment le radical allyle ou butényle.

20 Le terme alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié ayant au plus 12 atomes de carbone tel que par exemple éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les radicaux alkynyle, on préfère les radicaux ayant au plus 4 atomes de carbone et notamment le radical  
25 propargyle.

Par aryle on entend les radicaux aryles carbocycliques tels que phényle ou naphtyle ou les aryles hétérocycliques monocycliques à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis de  
30 préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle.

35 Parmi les radicaux aryles hétérocycliques à 6 chaînons on peut citer les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés on peut citer les

radicaux indolyle, benzofurannyle, benzothiényne, quinoléïnyle.

On préfère les radicaux phényle, tétrazolyle et pyridyle.

- 5 Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle et des radicaux aryle cités ci-dessus.

On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle ou tétrazolylméthyle.

- 10 Par halogène, on entend bien entendu, les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

- Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes, on peut citer les radicaux monofluoro, chloro, bromo ou iodométhyle, difluoro, 15 dichloro ou dibromométhyle et trifluorométhyle.

- Comme exemples particuliers de radicaux aryles ou aralkyles substitués, on peut citer ceux dans lesquels le radical phényle est substitué en position para, par un atome de fluor 20 ou par un radical méthoxy ou trifluorométhyle.

- Par radical acyle, on entend de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représenter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle 25 ou carbamoyle : on peut également citer le radical formyle.

Par radical acyloxy, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

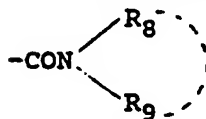
- Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux 30 tels que les radicaux alkyloxy-carbonyle par exemple méthoxy-carbonyle, éthoxy-carbonyle, propoxy-carbonyle, butyl ou tert-butyloxy-carbonyle.

- On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux 35 méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxy-méthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxy-méthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou

éthyle, les radicaux isopropyloxycarbonyloxy méthyl ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

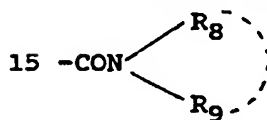
5 Par carboxy amidifié on entend les groupes du type



dans lesquels les radicaux  $\text{R}_8$  et  $\text{R}_9$  identiques

ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
10 alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

Dans les groupes

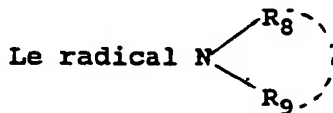


définis ci-dessus, on préfère ceux dans



représente le radical

20 amino, mono ou diméthylamino.



peut également représenter un

hétérocycle qui peut comporter un hétéroatome supplémentaire.

25 On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino ou morpholino.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de

30 lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine.

On préfère le sel de sodium.

35 Par radical alkylamino on entend de préférence les radicaux dans lesquels l'alkyle comprend au plus 4 atomes de carbone. On peut citer les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butyl (linéaire ou ramifié) amino.

De même, par radical dialkylamino on entend de préférence les radicaux dans lesquels l'alkyle comprend au plus 4 atomes de carbone. On peut citer par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

5 Par radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, on entend par exemple les radicaux monocycliques, hétérocycliques saturés tels que les radicaux oxiranyle, oxolanyle, dioxolanyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholinyle.

10 Par radicaux alkyle, alkényle, ou alkynyle éventuellement interrompus par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, on entend les radicaux comprenant un ou plusieurs de ces atomes, identiques ou  
15 différents dans leur structure, ces hétéroatomes ne pouvant évidemment pas être situés à l'extrémité du radical. On peut citer par exemple les radicaux alkoxyalkyle tels que méthoxyméthyle ou méthoxyéthyle ou encore les radicaux alkoxyalkoxyalkyle tels que méthoxyéthoxyméthyle.

20 Par radical hydroxyle estérifié, éthérifié ou protégé, on entend respectivement les radicaux  
-O-C- $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -O- $\alpha_3$  ou -O-P,



25 formés à partir d'un radical hydroxyle, selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et dans lesquels P représente un groupement protecteur,

$\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  représentent notamment un radical alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle, ayant au plus 12 atomes  
30 de carbone et éventuellement substitués ainsi qu'il est défini ci-dessus notamment pour  $R_3$ .

Des exemples de groupement protecteur P, ainsi que la formation du radical hydroxyle protégé, sont donnés notamment dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups  
35 in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

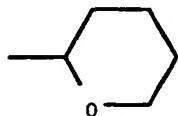
Le groupement de protection du radical hydroxyle que

peut représenter P, peut être choisi dans la liste ci-dessous :

par exemple formyle, acétyl, chloroacétyl, bromoacétyl, dichloroacétyl, trichloroacétyl, trifluoroacétyl, méthoxyacétyl, phénoxyacétyl, benzoyl, benzoylformyl, p-nitrobenzoyl. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyl, méthoxycarbonyl, propoxycarbonyl,  $\beta\beta\beta$ -trichloroéthoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, 1-cyclo propyléthoxycarbonyl, tétrahydropyrannyl, tétrahydrothiopyrannyl, méthoxytétrahydropyrannyl, trityl, benzyle, 4-méthoxybenzyle, benzhydryl, trichloroéthyl, 1-méthyl-1-méthoxyéthyl, phthaloyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valéryl, isovaléryl, oxalyl, succinyl et pivaloyl, phénylacétyl, phénylpropionyl, mésyl, chlorobenzoyl, para-nitrobenzoyl, para-tert-butylbenzoyl, caprylyl, acryloyl, méthylcarbamoyl, phénylcarbamoyl, naphtylcarbamoyl.

P peut notamment représenter le radical

20

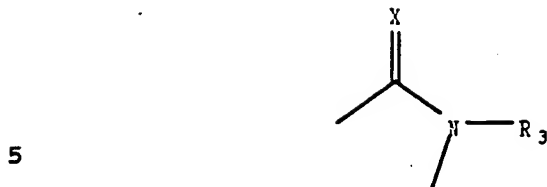


25 ou encore un dérivé du silicium tel que triméthylsilyl.

Lorsque les produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) telles que définies ci-dessus comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical :





dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, un radical phényle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical phényle, hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, alkoxy, cyano, trifluorométhyle, hydroxyalkyle, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, l'atome d'azote du radical pyridyle étant éventuellement oxydé,

$R_4$  et  $R_5$  représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les atomes d'halogène, le radical  $-O-C-R_7$  dans lequel  $R_7$

25

$$\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$$

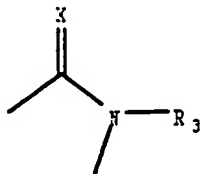
représente un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle, libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent un radical tri-

fluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le groupement :

5



dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  
 10  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, carboxyle libre, estérifié, amidifié ou salifié et  
 15 cyano, le radical alkyl étant éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,  
 $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les atomes  
 20 d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
 25 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement  
 30 pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH,  $\text{Z}_2$  en position 3 représente un radical trifluorométhyle et  $\text{Z}_1$  en position 4 représente un radical cyano ou nitro,

35 X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  
 $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou

1 radical cyano,  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents représentent un radical  
alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes d  
carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle  
5 libre, estérifié, éthérifié ou protégé, un atome d'halogène,  
ou un radical phénylthio éventuellement substitué par un  
atome d'halogène ou un radical hydroxyle libre, estérifié,  
éthérifié ou protégé,  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
10 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-  
bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
desdits produits de formule (I).

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut  
15 citer plus précisément les produits de formule (I) telle que  
définie ci-dessus dont les noms suivent :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo  
1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-  
20 zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-  
dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl  
1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 25 - 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-  
méthyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,
- 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-  
(trifluorométhyl)-benzonitrile

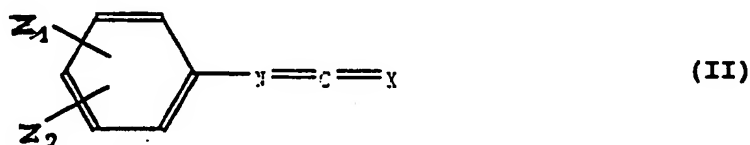
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
30 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-  
bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
desdits produits de formule (I).

L'invention a également tout particulièrement pour objet  
35 les produits de formule (I<sub>a</sub>) telle que définie ci-dessus,  
dont les noms suivent :

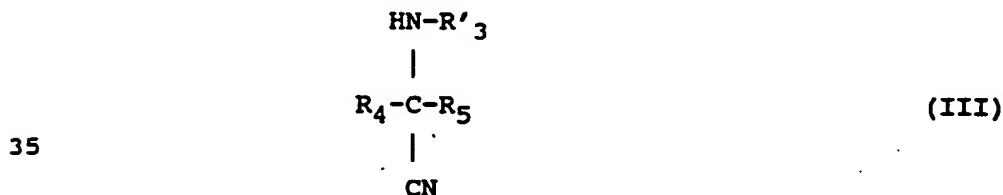
- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazoli-  
dinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 5 - 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-
- 10 méthyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,
- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 15 lesdits produits de formule (I<sub>a</sub>) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I<sub>a</sub>).
- 20 L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que :
- soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :

25



- 30 dans laquelle  $\text{Z}_1$ ,  $\text{Z}_2$  et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :

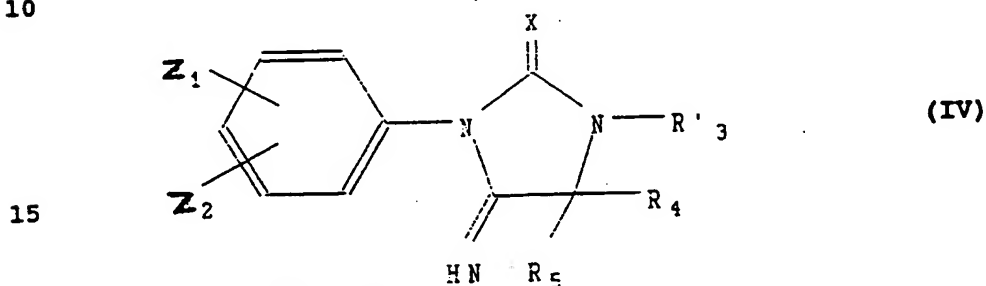


dans laquelle  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ont la signification indiquée ci-

**COPIE DE CONFIRMATION**

dessus et  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que  $R_4$  et  $R_5$  ne représentent pas simultanément un radical méthyle et que si  $Z_1$  représente un radical  $NO_2$  en position 4,  $Z_2$  représente un radical  $CF_3$  en position 3, X représente un atome d'oxygène et  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, alors l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  ne représente pas un radical  $CH_3$  et l'autre un radical  $CH_2OH$ , pour obtenir un produit de formule (IV) :

10



15

dans laquelle  $Z_1$ ,  $Z_2$ , X,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification précédente,

20 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II), telle que définie ci-dessus, avec un produit de formule (VII) :

25



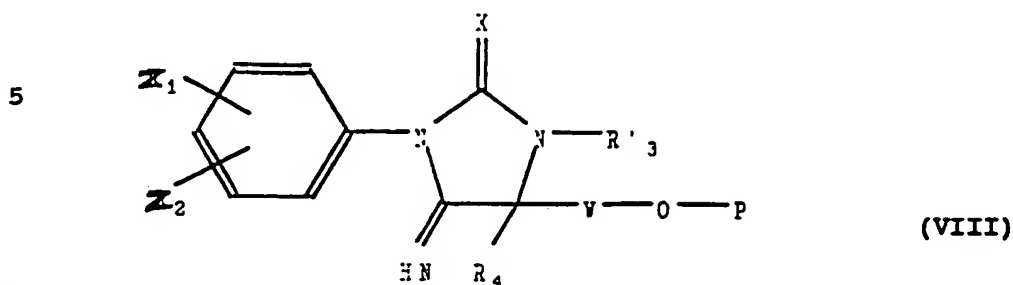
30 dans laquelle W a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_5$  à l'exception de l'atome d'hydrogène, du radical alkyle substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthéri-

O

||

35 fié ou protégé et de la valeur  $O\text{-C-R}_7$  tel que défini ci-dessus, et P représente un groupement protecteur de OH ou un radical tel que  $-O\text{-P}$  représente un radical hydroxyle éthérifié et  $R'_3$  et  $R_4$  ont la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (VIII) :

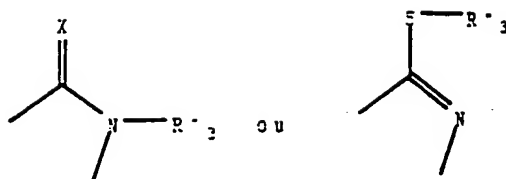


dans laquelle X,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ , W et P ont la signification indiquée ci-dessus,

15 produit de formule (VIII) dont si nécessaire et si désiré, l'on peut libérer de OP le radical OH que l'on peut alors si nécessaire et si désiré, estérifier ou transformer en radical halogène,

produits de formules (IV) et (VIII) que, si nécessaire ou si  
20 désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- b) réaction d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction  
25 carbonyle et le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;
- c) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ;
- d) action sur les produits de formule (IV) ou (VIII) dans la-  
30 quelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, et après hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction carbonyle d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et  
35 produits cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement



5

dans lesquels  $\text{R}'_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $\text{R}'_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification,

10 d'amidification ou de salification,

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :

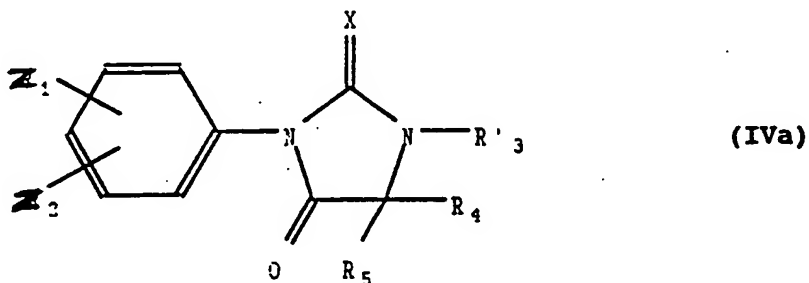
15



20

dans laquelle  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :

25



30

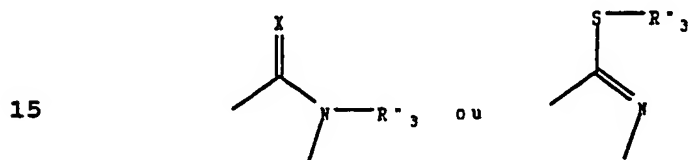
dans laquelle X,  $\text{Z}_1$ ,  $\text{Z}_2$ ,  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ont la signification indiquée ci-dessus, que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-

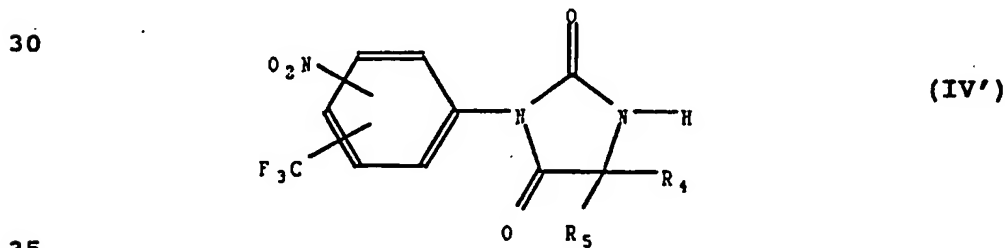
teurs que peut porter  $R'_3$  ;

b) r'action de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ou le cas échéant du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;

5 c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>), et produits  
10 cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement

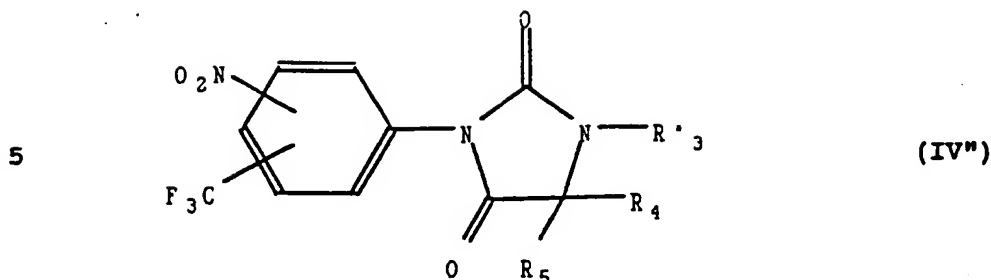


dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment  
20 puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,  
soit l'on fait agir un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans  
25 laquelle Hal et  $R''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :



pour obtenir un produit de formule (IV'') :





produit de formule (IV), (IVa), (IV'), (IV'') ou (VIII) qui  
 10 représente ou ne représente pas un produit de formule (I) et  
 que, pour obtenir si nécessaire ou si désiré un produit de  
 formule (I), l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des  
 réactions suivantes dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-  
 15 teurs que peut porter  $R''_3$  puis le cas échéant action d'un  
 agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;
  - b) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en  
 groupements  $>C=S$ , les dits produits de formule (I) ainsi  
 obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles
- 20 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

L'action des produits de formule (II) avec les produits  
 de formule (III) est effectuée de préférence dans un solvant  
 organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane  
 mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther  
 25 isopropylique.

On opère en présence d'une base tertiaire telle que la  
 triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthyl-  
 pyridine.

Les éventuelles fonctions réactives que peut comporter  
 30  $R_3$  et qui sont éventuellement protégées, sont les fonctions  
 hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des  
 groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples  
 les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-  
 butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhy-  
 35 dryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut  
 citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahy-  
 dr pyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

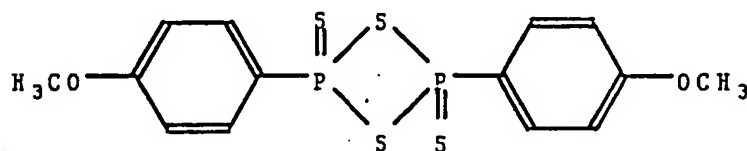
Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve 5 par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse 10 acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement cétone est également effectuée de préférence à 15 l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

Lorsque l'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement carbonyle est effectuée sur une molécule comportant également un groupement  $>C=S$ , celui-ci peut être transformé en groupe- 20 ment  $>C=O$ . Le radical OH libre que peut comporter éventuellement  $R_3$  peut être alors transformé en radical SH.

La réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  est effectuée à l'aide du réactif dit de Lawesson de formule :



qui est un produit commercialisé par exemple par la firme FLUKA et dont l'utilisation est décrite par exemple dans la publication : Bull. Soc. Chim. Belg. vol 87, N° 3, (1987) p. 229.

35 Lorsque l'on veut transformer deux fonctions  $>C=O$  en deux fonctions  $>C=S$  on opère en présence d'un excès de réactif de Lawesson. Il en est de même lorsque l'on part d'une molécule comportant une fonction  $>C=S$  et une fonction

$>C=O$  et que l'on veut transformer ladite fonction  $>C=O$  en fonction  $>C=S$ .

Par contre lorsque l'on part d'une molécule comportant deux fonctions  $>C=O$  et que l'on veut obtenir un produit ne  
5 comportant qu'une seule fonction  $>C=S$ . On opère en présence d'un déficit de réactif de Lawesson. On obtient alors en général un mélange de trois produits : chacun des deux produits comportant une fonction  $>C=O$  et une fonction  $>C=S$  et le produit comportant deux fonctions  $>C=S$ . Ces produits peu-  
10 vent être ensuite séparés par les méthodes usuelles telles que la chromatographie.

L'action sur le produit de formule (IV), (IVa), (IV') ou (VIII) du réactif de formule  $Hal-R''_3$  est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium ou de  
15 potassium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que le tert-butyl ammonium.

- Les groupements protecteurs que peut porter le substituant  $R''_3$  pouvant être par exemple un de ceux précédemment cités  
20 pour  $R_3$ . Les réactions d'élimination des groupements protecteurs s'effectuent dans les conditions indiquées ci-dessus.

Un exemple d'élimination du groupement terbutyldiméthylsilyl au moyen de l'acide chlorhydrique est donné ci-après dans les exemples.

25 - L'estérification éventuelle des produits de formules (I), ( $I_a$ ) et tels que définis ci-dessus, dans laquelle  $R''_3$  comporte un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhy-  
30 dride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

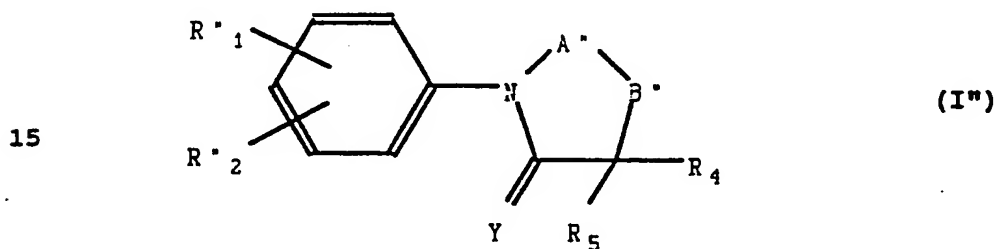
L'estérification ou la salification éventuelle des produits de formules (I), ( $I_a$ ) et produits cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle  $R''_3$  représente un groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de  
35 l'homme du métier.

- L'amidification éventuelle des produits de formules (I), ( $I_a$ ) et tels que définis ci-dessus, dans laquelle  $R''_3$  comporte un radical COOH est effectuée dans des conditions

classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

La réaction du produit de formule (II) telle que définie ci-dessus avec le produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus pour donner le produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, peut être réalisée notamment en présence de chlorure de méthylène à une température d'environ  $-30^{\circ}\text{C}$ .

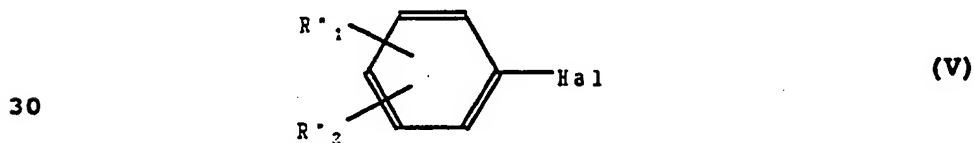
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I'') :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme ci-dessus et  $R''_1$ ,  $R''_2$ ,  $-A''-B''-$  ont les significations indiquées ci-dessus pour  $X_1$ ,  $X_2$  et  $-A-B-$  étant entendu que lorsque  $-A''-B''-$  représente un groupement  $-\text{CO}-\text{N}(R'''_3)-$  dans lequel  $R'''_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant au plus 7 atomes de carbone et Y représente un atome d'oxygène,  $R''_1$  représente un radical cyano, procédé caracté-

25

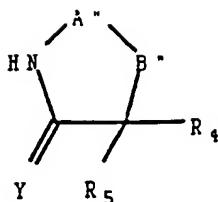
risé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) :



dans laquelle  $R''_1$  et  $R''_2$  ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de formule (VI) :

35

5



(VI)

dans laquelle -A''-B'', R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Y ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

- 10 En ce qui concerne les produits de formule (V), le terme Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (V) avec le produit de formule (VI) pour donner le produit recherché.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

- 20 Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel. Il peut être sous forme native, sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques.

Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être par exemple la soude ou la potasse et on peut, si désiré, ajouter au milieu réactionnel du diméthylsulfoxyde.

- 30 L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

- 35 L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.

Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi

des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, une huile à haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la

5 vaseline.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

10 L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression  
15 atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

20 L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est  
25 réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

Les produits objet de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, notamment ils se  
30 fixent sur le récepteur des androgènes et ils présentent une activité anti-androgénique.

Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent ces propriétés.

Ces propriétés rendent les produits de formules (I) tels  
35 que définis ci-dessus, de la présente invention utilisables comme médicaments principalement pour :

- le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou

en association avec des analogues de la LHRH. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de tumeurs bénignes ou malignes possédant des récepteurs aux androgènes et plus particulièrement les cancers du sein, de la peau, des ovaires, de la vessie, du système lymphatique, du rein et du foie,

- le traitement d'affections cutanées tel que l'acné, l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ces produits peuvent donc être utilisés en dermatologie seuls ou en association avec des antibiotiques tels que les dérivés des acides azélaïque et fusidique, l'érythromycine, ainsi que des dérivés de l'acide rétinoïque ou un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase tel que le (5 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride, Merck 11ème ed.) pour le traitement de l'acné, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ils peuvent également être associés à un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le traitement de l'alopécie.

Les produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus, sous forme radioactive (tritium, carbone 14, iode 125 ou fluor 18) peuvent encore être utilisés comme marqueur spécifique des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent aussi être utilisés en diagnostic en imagerie médicale.

Les produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus, peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire pour le traitement de troubles comportementaux tel que l'agressivité, d'affection androgéno-dépendantes, tel que le circum analum chez le chien et de tumeurs présentant des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent également être utilisés pour provoquer une castration chimique chez l'animal.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) telles que définies ci-dessus, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoréthyl) 1-imidazolidi-

- nyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
5 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-(2-hydroxyéthoxy) éthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

L'invention a particulièrement pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 10 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,  
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-  
15 dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,  
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,  
20 - 4-(4,4-bis (hydroxyméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

L'invention a également particulièrement pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I<sub>a</sub>) suivants :

- 25 - 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(4-(fluorométhyl) 4-méthyl  
30 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
35 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,  
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,



- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thiox 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

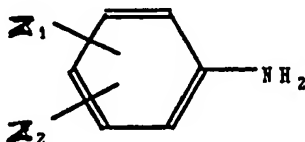
5 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de  
10 solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement  
15 employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants  
20 ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'in-  
25 vention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de formule (A) :

30



(A)

Un exemple d'une telle préparation est donné ci-après  
35 dans la partie expérimentale. Un produit de ce type est décrit également dans le brevet français BF 2.329.276.

Les amines de formule (A) sont décrites dans le brevet européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) ou (III') sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans les publications : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841, BEIL I 4 526 ou J. Org. Chem. 27 5 2901 (1962).

Les produits de formule (III) dans lesquels R'<sub>3</sub> est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un produit de formule R"<sub>3</sub> Hal sur le 2-cyano 2-amino propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action 10 de R"<sub>3</sub> Hal sur les produits de formule (IV). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :  
- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

Les produits de formule (IV') sont décrits dans le 15 brevet français BF 2.329.276.

Les produits de formules (V) et (VI), utilisés au départ d'un procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) tels que définis ci-dessus, sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être 20 préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

La préparation de produits de formule (VI) est décrite notamment dans les publications suivantes :

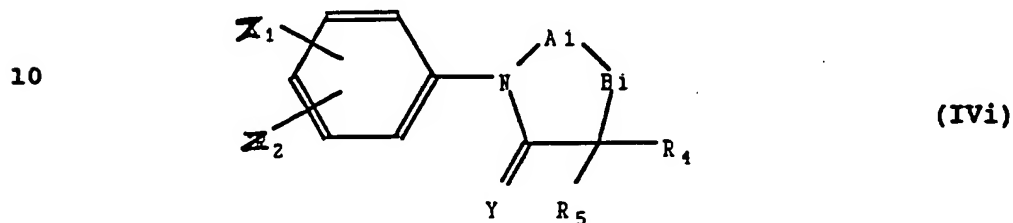
- Zhur. Prékld. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)
  - Tétraèdron 43, 1753 (1987)
  - 25 - J. Org. 52, 2407 (1987)
  - Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
  - J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)
- ou dans les brevets :
- allemand DRP 637.318 (1935)
  - 30 - européen EP 0.130.875
  - japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

- 35 - J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)
- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2
- Brevet allemand 2.217.914
- Brevet européen 0.091.596

- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus, les produits de formule (IVi) :

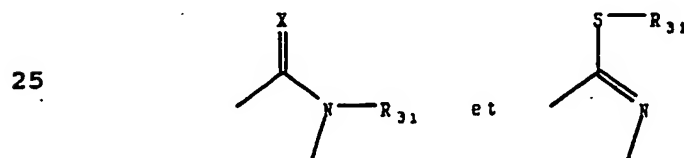


15

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $Y$  ont les significations indiquées ci-dessus et le groupement :



est choisi parmi les radicaux :



dans lesquels  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{31}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  comportant une fonction réactive protégée, à l'exception des produits dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Parmi les fonctions réactives qui peuvent être protégées on peut citer les fonctions hydroxyle et amino. Ces fonctions peuvent être protégées comme indiqué ci-dessus pour le

substituant R<sub>3</sub>.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1** : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

**Stade A** : 1-(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy) 2-propanone

On introduit 50 g d'hydroxyacétone, 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,5 g d'acide paratoluène sulfonique monohydraté 1 %. On ajoute ensuite en 5 heures à 20°C, 62,44 g de 3,4-dihydro 2-4-pyran. Après 2 h 30 d'introduction, on ajoute 0,5 g d'acide paratoluène sulfonique puis agite 1 h 30 et ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau saturée de bicarbonate de sodium. On agite 5 mn, à pH alcalin puis décante et extrait au chlorure de méthylène, lave ensuite à l'eau, sèche les phases organiques, filtre et amène à sec. On obtient 101,8 g de produit attendu (huile jaune pâle).

**Stade B** : 2-amino 2-méthyl 3-((tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy) propanenitrile

On agite sous ultrasons pendant 1 heure en maintenant la température à 40°C, 77,3 g de cyanure de potassium, 178,1 g d'alumine et 70 g de chlorure d'ammonium dans 1 l d'acétonitrile.

On ajoute alors 95 g du produit obtenu au stade A) ci-dessus, puis rince avec 0,2 l d'acétonitrile et agite pendant environ 21 heures.

On filtre, rince à l'acétonitrile et sèche. On purifie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et récupère 65,5 g de produit attendu (huile jaune).

Spectre IR : CHCl<sub>3</sub>

30 C=N	2230
NH	3393
	3330

**Stade C** : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

a) Condensation 2-(trifluorométhyl) 4-[5-imino 4-méthyl 2-oxo 4-[[ (tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 1-imidazolidinyl] benzonitrile

On introduit à 20°C ± 2°C, 12,77 g du produit obtenu au

stade B ci-dessus, dans 127,7 ml de chlorure de méthylène. Puis en environ 1 h 30 mn, sous agitation à  $-30^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution préalablement filtrée de 11,4 g du produit obtenu à la préparation de l'exemple 7 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 dans 171 ml de chlorure de méthylène et agite environ 1 heure à  $-30^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$  puis évapore le solvant sous pression réduite à  $40^{\circ}\text{C}$ . On obtient 24,7 g du produit de condensation attendu utilisé tel quel pour l'hydrolyse méthanolique.

10 b) Hydrolyse 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

On introduit, sous agitation, à  $20^{\circ} \pm 2^{\circ}$ , 21,3 g de produit obtenu ci-dessus en a, dans 213 ml de méthanol. Puis on ajoute, en 2 mn, 67 ml d'acide chlorhydrique 2N. On porte au reflux pendant 1 h puis laisse refroidir sous agitation. On concentre en distillant environ 100 ml de méthanol, place le milieu réactionnel sous agitation magnétique pendant environ 1 heure à une température de  $0^{\circ}/+ 5^{\circ}\text{C}$  puis essore.

On purifie les cristaux obtenus, ajoute 3 volumes de méthanol, porte au reflux 15 mn, puis laisse refroidir sous agitation à  $20-25^{\circ}$  et essore. On obtient 10,7 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 218^{\circ}\text{C}$ .

Microanalyse :

	Théorie	Produit séché à $60^{\circ}\text{C}$
25 C %	49,85	49,7
N %	13,4	13,4
F %	18,19	18,0
H %	3,22	3,2

IR Absorption complexe région OH/NH

30 $-\text{C}\equiv\text{N}$	$\sim 2230 \text{ cm}^{-1}$
$>=\text{O}$	$1780 - 1735 \text{ cm}^{-1}$
Aromatiques	$1604 - 1575 - 1503 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 2 : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

35 1) Formation de l'éther tétrahydropyranique

On introduit 626 mg du produit de l'exemple 1, 10 ml de tétrahydrofuranne, 30 mg d'acide paratoluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$  et 2 ml de dihydropyrane. Au bout d'environ 30 mn, on verse

sur 10 ml de bicarbonate de sodium et 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH). On obtient 830 mg de l'éther attendu.

#### 5 2) Méthylation de l'azote

On introduit 103 mg d'hydruure de sodium à 50 % et ajoute en environ 40 mn, 830 mg de l'éther obtenu ci-dessus en 1) dans 7 ml diméthylformamide, puis 10 mn après la fin de cessation du dégagement d'hydrogène, on place dans un bain d'eau et ajoute 0,18 ml d'iodure de méthyle et 0,5 ml de diméthylformamide. Après 30 mn de réaction, on verse sur 40 ml d'eau contenant environ 0,5 g phosphate monopotassique et extrait à l'éther, puis lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (95-5)). On obtient 770 mg de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

#### 3) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyrranique

On introduit 770 mg de l'éther N-méthylé obtenu ci-dessus en 2), dans 10 ml de méthanol, 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et chauffe à environ 40°C.

Après 30 mn, on ramène à température ambiante, verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (3-1)). On recristallise 111 mg du produit brut obtenu ci-dessus dans 5 ml d'isopropanol à chaud, concentre à environ 1 ml et glace pendant 16 heures. On filtre, sèche et obtient 90 mg du produit attendu (cristaux blancs) F=178-179°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N
‡ calculés	51,38	3,70	17,41	12,84
‡ trouvés	51,5	3,7	17,5	12,8

#### IR $\text{CHCl}_3$

OH 3620  $\text{cm}^{-1}$

35  $>=O$  1781 - 1728  $\text{cm}^{-1}$

$C\equiv N$  2235  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques 1615 - 1576 - 1505  $\text{cm}^{-1}$

#### UV EtOH

Max	262 nm	$\epsilon$ = 13900
Infl	278 nm	$\epsilon$ = 7200
Infl	286 nm	$\epsilon$ = 3800

**EXEMPLE 3** : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

a) Alkylation par le 1,2-bromofluoroéthane

On introduit 104 mg d'hydrure de sodium 5 %, et ajoute goutte à goutte en 30 mn, 830 mg de l'éther obtenu au stade 1) de l'exemple 2 et 7,5 ml de diméthylsulfoxyde. Environ 10 20 mn après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute en une fois 0,22 ml de 1,2-bromofluoroéthane. Après environ 1 h de réaction, on verse sur 5 ml d'eau contenant 500 mg de phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau puis à l'eau salée, sèche et évapore 15 le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (97,5-2,5)) et obtient 743 mg de produit attendu.

b) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyrranique

On introduit 743 mg du produit obtenu ci-dessus en 1) 20 dans 10 ml de méthanol, 1,5 ml de d'acide chlorhydrique 2N et porte à 40°C puis au bout de 45 mn on verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 25  $\text{Me}_2\text{CO}$  (9-1)) puis dissout les cristaux obtenus dans 20 ml d'isopropanol à 60°C, filtre, rince et concentre à environ 5 ml, glace environ 1 h et essore. On obtient 466 mg du produit attendu (cristaux blancs). F = 146-147°C.

Micro-analyse

30		C	H	F	N
	% calculés	50,15	3,65	21,15	11,70
	% trouvés	50,1	3,50	20,9	11,7

IR  $\text{CHCl}_3$

	OH	3612 $\text{cm}^{-1}$
35	$\text{>=O}$	1782 (m) - 1727 (f) $\text{cm}^{-1}$
	C=N	2235 $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Max	260 nm	$\epsilon$ = 15500
-----	--------	--------------------

Infl 278 nm  $\epsilon = 6700$

Infl 286 nm  $\epsilon = 3300$

**EXEMPLE 4 :** 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5- x 2-thi x 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

5 **Stade A :** ( $\pm$ ) 2-méthyl 2-(méthylamino) 3-[(tétrahydro 2-H pyran 2-yl) oxy] propanenitrile

On introduit 1,54 g de chlorhydrate de méthylamine en solution dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 3,35 g de cétone obtenu au stade A de l'exemple 1 et agite environ 10 mn la suspension 10 obtenue.

On coule en 10 mn, 1,06 g de NaCN en solution dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau et agite une nuit à température ambiante.

On extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le 15 solvant sous pression réduite. On obtient 3,72 g de produit attendu (huile jaune), utilisé tel quel au stade suivant.

IR CHCl<sub>3</sub>

NH - 3345 cm<sup>-1</sup>

C≡N - 2230 cm<sup>-1</sup>.

20 **Stade B :** 2-(trifluorométhyl) 4-[5-imino 3,4-diméthyl 4- [[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 2-thioxo 1-imidazolidinyl] benzonitrile

On introduit 2,38 g d'aminonitrile en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane et ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, refroidit à une température de -5° à 0°C et coule en 25 20 mn à une température inférieure à 0°C, 2,75 g de l'isothiocyanate obtenu à la préparation de l'exemple 11 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 en solution dans 17 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On laisse revenir à température 30 ambiante et maintient l'agitation environ 2 heures, sèche et évapore le solvant sous pression réduite.

Après purification sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétone (92-8)), on obtient 3,31 g de produit attendu.

IR CHCl<sub>3</sub>

35 >C=NH 3308 cm<sup>-1</sup>

-C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

>C=N 1679 cm<sup>-1</sup>

>C=S 1614 cm<sup>-1</sup>



34

Aromatique 1575  $\text{cm}^{-1}$   
 1505  $\text{cm}^{-1}$   
 1496  $\text{cm}^{-1}$

Stade C : 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo  
 5 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 3,25 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, en solution dans 35  $\text{cm}^3$  de méthanol, on ajoute goutte à goutte 19  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2N et porte au reflux pendant 35 mn.

- 10 On neutralise avec une solution de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduit. Après purification sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ACOEt (85-15), puis recristallisation  
 15 dans 10  $\text{cm}^3$  d'isopropanol, on obtient 1,90 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 167°-168°.

Micro-analyse

	C	H	N	F	S
% calculés	48,98	3,52	12,24	16,60	9,34
20 % trouvés	48,9	3,6	12,1	16,7	9,1

IR  $\text{CHCl}_3$

Absence de C=NH

-OH	3620 $\text{cm}^{-1}$
>C=O	1759 $\text{cm}^{-1}$
25 >C=N	2238 $\text{cm}^{-1}$
Aromatiques	1610 $\text{cm}^{-1}$
+	1576 $\text{cm}^{-1}$
Syst. conjugué	1505 $\text{cm}^{-1}$
	1494 $\text{cm}^{-1}$

- 30 EXEMPLE 5 : 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione

Stade A : Formation de l'éther tétrahydropyranique

- On procède comme en 1) de l'exemple 2 ci-dessus, en remplaçant dans cette préparation le produit de l'exemple 1  
 35 par 870 mg du produit obtenu comme à l'exemple 2 de la demande de brevet européen EP 0305270 dans 13 ml de tétrahydrofuranne, 40 mg d'acide paratoluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$ , 2,6 ml de dihydr pyran. Au bout d'environ 15 mn n verse le mélange

réactionnel sur 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et purifie sur silice (éluant 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95-5)) et obtient le produit attendu.

Stade B : Méthylation de l'azote

On procède comme en 2) de l'exemple 2 ci-dessus, à partir du produit obtenu en 1) ci-dessus, et obtient le produit attendu.

10 Stade C : Hydrolyse de l'éther tétrahydropyranique.

On procède comme en 3) de l'exemple 2 ci-dessus, à partir de 955 mg du produit obtenu en 2) ci-dessus et obtient 698 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 153-154°C.

Micro-analyse

15		C	H	F	N
	% calculés	44,96	3,48	16,41	12,10
	% trouvés	45,0	3,50	16,3	12,1
	<u>IR</u> CHCl <sub>3</sub>				
	OH	3620 cm <sup>-1</sup>			
20	>C=O	1782 - 1727 cm <sup>-1</sup>			
	Aromatique	1618 - 1596 - 1545 - 1498 cm <sup>-1</sup>			
	et bande NO <sub>2</sub>				
	<u>UV</u> EtOH				
	Infl	214 nm	ε = 13000		
25	Max	271 nm	ε = 6100		
	Infl	320 nm			

EXEMPLE 6 : 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Dans 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidi à environ -60°C on ajoute 0,2 ml de diéthylaminosulfure trifluorure, puis goutte à goutte la solution refroidie à -60°C de 0,2 g du produit de l'exemple 2 et 6,5 ml de tétrahydrofuranne.

On laisse remonter à température ambiante, puis chauffe à 30°C. Après 1 h, on verse sur 18 ml de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-cyclohexane (9-1)) puis on dissout les cristaux obtenus dans 30 ml d'iso-

propanol à 60°C, filtre, rince avec 2 ml d'isopropanol, concentre à environ 5 ml et glace une nuit. On essore, sèche et obtient 136 mg de produit attendu (cristaux blancs).

F = 153-154°C.

#### 5 Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	51,07	3,37	23,08	12,76
% trouvés	50,8	3,2	25,0	12,7

IR CHCl<sub>3</sub>

10 C≡N	2240 cm <sup>-1</sup>
>C=O	1785 - 1733 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1616 - 1575 - 1505 cm <sup>-1</sup>

UV EtOH

Max	259 nm	ε = 15200
15 Infl	278 nm	ε = 5800
Infl	286 nm	ε = 2900

**EXEMPLE 7 : 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On refroidit 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre, à -60°C et coule goutte à goutte en environ 15 mn à une température comprise entre -60°C et -53°C, 0,88 cm<sup>3</sup> de diéthylaminosulfure trifluorure puis 0,930 g du produit de l'exemple 4 en solution dans 7 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre. Après retour à température ambiante, on maintient environ 30 mn à environ 30°C. On verse alors sur 25 cm<sup>3</sup> de solution de bicarbonate de sodium + glace. On extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. Après purification sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-cyclohexane (9-1)) et 30 recrystallisation dans l'isopropanol, on obtient après séchage, 1,010 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 163°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	48,69	3,21	22,01	12,17	9,28
35 % trouvés	48,6	3,10	22,2	12,1	9,5

IR CHCl<sub>3</sub>

Absence d'OH

N≡C - 2238 cm<sup>-1</sup>

>C=O	1762 cm <sup>-1</sup>
Syst. conjugué +	1615 - 1580 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1505 - 1491 cm <sup>-1</sup>

UV EtOH

5 Max	235 nm	$\epsilon$ = 19200
Max	253 nm	$\epsilon$ = 23000
Infl	265 nm	$\epsilon$ = 18300

**EXEMPLE 8** : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

- 10 On refroidit 1 ml de tétrahydrofuranne, à -50°C et ajoute 0,33 ml de diéthylaminosulfure trifluorure puis goutte à goutte une solution préalablement refroidie à environ -50°C de 360 mg du produit de l'exemple 3 et 4 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne et laisse
- 15 remonter à température ambiante puis porte à environ 30°C. On verse alors sur 30 ml de bicarbonate de sodium + 10 g de glace et extrait au chloroforme puis lave la phase organique à l'eau salée et sèche. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (99-1)) puis dissout les cristaux obtenus
- 20 dans 30 ml d'isopropanol à reflux, filtre, rince avec 1 ml d'isopropanol, concentre à environ 7 ml et laisse reposer 16 heures à 0°C. On essore et obtient après séchage 307 mg de produit attendu (cristaux blancs) F = 137-138°C.

Micro-analyse

25		C	H	F	N
% calculés		49,87	3,35	26,29	11,63
% trouvés		49,8	3,4	26,2	11,6

IR CHCl<sub>3</sub>

	C=N	2235 cm <sup>-1</sup>
30	>=O	1786 - 1730 cm <sup>-1</sup>
	Aromatique	1616 - 1575 - 1505 cm <sup>-1</sup>

UV EtOH

	Max	258 nm	$\epsilon$ = 16000
	Infl	277 nm	$\epsilon$ = 5300
35	Infl	285 nm	$\epsilon$ = 2700

**EXEMPLE 9** : 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro (4,4)nonan 3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

**Stade A** : 1-amino cycl pentanecarbonitrile

On introduit 40 ml d'ammoniaque, 7,9 g de chlorure d'ammonium et 6,14 g de cyanure de sodium puis agite jusqu'à dissolution totale au bain de glace à une température de -8°C. On ajoute alors goutte à goutte à une température d'environ -9°C, 8,8 ml de cyclopentanone, laisse remonter à température ambiante et agite une nuit.

On décante alors la phase organique, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, puis lave les phases organiques à l'eau salée et sèche. Après distillation à 55°C ± 2°C, on obtient 1,2 g de produit attendu.

IR  $\text{CHCl}_3$

$\text{NH}_2$  3381-3330  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2226  $\text{cm}^{-1}$

Absence  $\text{C}=\text{O}$

15 Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[4-imino 2-oxo 1,3-diazaspiro[4,4]nonan 3-yl] benzonitrile

On introduit 550 ml du produit obtenu au stade A ci-dessus, 4 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,2 ml de triéthylamine puis amène à 0°C et ajoute en 5 mn à une température de -4°C 3,1 ml du produit obtenu à la préparation de l'exemple 7 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 et laisse remonter à la température ambiante.

On concentre à sec après environ 40 mn de réaction, dissout le résidu dans 40 ml d'acétone, évapore le solvant et purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (90-10)). On obtient 1,24 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 212-213^\circ\text{C}$ .

IR nujol

OH/NH 3350-3280  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2240  $\text{cm}^{-1}$

30  $\text{C}=\text{O}$  1744  $\text{cm}^{-1}$

$\text{>=N}$  1670  $\text{cm}^{-1}$

Aromatique 1610-1574-1510  $\text{cm}^{-1}$

Stade C : 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro (4,4)nonan 3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

35 On introduit 1,17 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 20 ml de méthanol, 3 ml de chloroforme et 5 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte à environ 50°C pendant environ 2 h.

On ramène à la température ambiante, verse sur 40 ml d'eau et extrait 3 fois au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite, puis purifie sur silice (éluant 5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (9-1)). On obtient 1,108 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 184-185^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	55,73	3,74	17,63	13,00
10 % trouvés	55,6	3,7	17,4	12,8

IR  $\text{CHCl}_3$ =C-NH 3444  $\text{cm}^{-1}$ C≡N 2236  $\text{cm}^{-1}$ >=O 1786 - 1731  $\text{cm}^{-1}$ 15 Aromatique 1616 - 1505  $\text{cm}^{-1}$ UV EtOHMax 258 nm  $\epsilon = 15600$ Infl 286 nm  $\epsilon = 3500$ 

EXEMPLE 10 : 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diaza-  
20 spiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Dans 0,050 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile on coule goutte à goutte en environ 20 minutes, 0,323 g du produit de l'exemple 9 en solution dans 2,5  $\text{cm}^3$  de diméthylsulfoxyde. On agite environ 1 h 20 puis coule goutte à goutte 25 0,09  $\text{cm}^3$  de 1-bromo 2-fluoroéthane en solution dans 0,2  $\text{cm}^3$  de diméthylsulfoxyde. Après environ 2 h à température ambiante, on chauffe 10 mn entre 30° et 35°C, puis verse sur 12  $\text{cm}^3$  d'eau contenant 0,2 g de phosphate monosodique et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solu-  
30 tion saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée à sec. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acétate d'éthyle (99-1)) et obtient 0,249 g de produit attendu.  $F = 115^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N
35 % calculés	55,29	4,09	20,58	11,38
% trouvés	55,3	4,1	20,25	11,3

IR  $\text{CHCl}_3$ -C≡N 2238  $\text{cm}^{-1}$

-C=O 1776 - 1723  $\text{cm}^{-1}$   
 Aromatique 1616 - 1575 - 1505  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Max 260 nm  $\epsilon = 15600$

5 Infl 287 nm

**EXEMPLE 11 : 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione**

On introduit 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à environ  $-60^{\circ}\text{C}$ , ajoute 0,09 ml de diéthylaminosulfure trifluorure et ajoute goutte à goutte une solution refroidie à environ  $-60^{\circ}\text{C}$  de 210 mg du produit de l'exemple 5 et 2,5 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne, laisse remonter à température ambiante, ramène à une température d'environ  $-60^{\circ}\text{C}$  et ajoute 0,1 ml de diéthylaminosulfure trifluorure.

Au bout de 1 h 20, on verse sur 8 ml de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et purifie sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Me}_2\text{CO}$  (99-1). On obtient 152 mg de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 118-119^{\circ}\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	44,71	3,17	21,76	12,03
25 % trouvés	44,9	3,1	21,42	11,9

IR  $\text{CHCl}_3$ 

-C=O 1786 - 1732  $\text{cm}^{-1}$   
 Aromatique et 1618 - 1597 - 1546 - 1498  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

30 Infl 214 nm  $\epsilon = 13400$

Max 267 nm  $\epsilon = 6200$

Infl 320 nm

**EXEMPLE 12 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile**

35 **Stade 1 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(2-(2-((1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl) oxy) éthoxy) éthyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile**

On introduit 0,101 g d'hydruure de sodium à 50 % dans

l'huile et coule goutte à goutte en 15 minutes la solution de 0,594 g du produit de l'exemple 8 du EP 0494819 et 4,5 ml de diméthylsulfoxyde et agite 30 minutes après cessation du dégagement d'hydrogène.

- 5 On coule goutte à goutte en 5 minutes 0,594 g de (2-(2-bromoéthoxy) éthoxy)-diméthyl-(1,1-diméthyléthyl) silane en solution dans 1 ml de diméthylsulfoxyde.

On agite une heure à température ambiante puis ajoute 0,056 g de (2-(2-bromoéthoxy) éthoxy)-diméthyl-(1,1-diméthyl-  
10 éthyl) silane et maintient 2 h 30 entre 30° et 40°C.

On verse sur 0,6 g de phosphate monosodique et 30 ml d'eau glacée et extrait à l'éther.

La phase étherée est lavée avec une solution de NaCl, séchée et le solvant est évaporé.

- 15 Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 99/1), on isole 0,776 g de produit attendu (huile).

IR CHCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>

Absence de =C-NH

- 20 -CN ~ 2235

> C=O 1778-1724

$$\begin{array}{c} | \\ -O-Si+ \\ | \end{array}$$
 838

- 25 Aromatique 1616-1577-1505

STADE 2 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(2-(2-hydroxyéthoxy) éthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

- On introduit 0,759 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 7,5 ml de méthanol et ajoute goutte à goutte 2 ml  
30 d'acide chlorhydrique 2N.

On agite 40 minutes à température ambiante, verse sur de l'eau glacée et extrait au chloroforme.

- La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée; on évapore le solvant puis  
35 chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène/acétone 9/1), on isole 0,549 g de produit attendu. F < 60°



ANALYSES :IR CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>)

-OH complexe vers 3610-3620

-CN - 2235

5 C=O 1779-1725

Aromatiques 1616-1575-1505

EXEMPLE 13 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 104 ml d'hydrure de sodium à 50 %, ajoute 10 goutte à goutte en environ 20 mn la solution de 600 mg du produit de l'exemple 8 de la demande de brevet européen EP 0494819 et 5 ml de diméthylformamide. On rince avec 0,5 ml de diméthylformamide et après cessation du dégagement d'hydrogène, ajoute 0,16 ml de 1-bromo 2-fluoroéthane. On rajoute 15 alors 98 ml d'hydrure de sodium 50 % puis après environ 10 mn, 0,1 ml de 1-bromo 2-fluoroéthane et chauffe à 50°C. On ramène à température ambiante, verse sur 20 ml d'eau contenant 200 mg phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave à l'eau puis à l'eau salée, sèche, évapore le solvant 20 sous pression réduite, dissout dans 20 ml Me<sub>2</sub>CO et purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (99-1)). On obtient 200 mg de produit attendu (cristaux blancs).

F = 108-109°C.

Micro-analyse

	C	H	F	N
25 % calculés	52,48	3,82	22,14	12,24
% trouvés	52,4	3,7	22,00	12,4

IR CHCl<sub>3</sub>C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>30 C=O 1780 - 1728 cm<sup>-1</sup>Aromatique 1618 - 1580 - 1504 cm<sup>-1</sup>EXEMPLE 14 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 0,125 g d'hydrure de sodium à 50 % dans 35 l'huile et coule en 20 mn, 0,742 g du produit de l'exemple 8 de la demande de brevet européen EP 0494819 en solution dans 7,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde et rince avec 1 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde. Après la fin du dégagement d'hydrogène, n main-

tient l'agitation environ 20 mn et coule 0,5 cm<sup>3</sup> de iodotri-fluorométhane et ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'éther 15-crown-5. On maintient à 60°C pendant 16 heures. Après addition de 0,25 cm<sup>3</sup> de iodotrifluorométhane, on poursuit le chauffage pendant environ 19 h à 80°C. On verse alors sur 30 cm<sup>3</sup> d'eau + 0,5 g de phosphate monosodique et extrait à l'éther.

La phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée à sec. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (99-1)), puis recristallise dans 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et obtient 0,262 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 110°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	47,5	2,92	30,05	11,08
15 % trouvés	47,3	2,8	30,0	11,0

#### IR CHCl<sub>3</sub>

Absence de N-H

>C=O 1790 - 1732 cm<sup>-1</sup>

Aromatique 1616 - 1578 - 1505 cm<sup>-1</sup>

20 C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>

#### UV EtOH

Max 255 nm ε = 16400

Infl 276 nm ε = 4400

Infl 285 nm ε = 2400

25 **EXEMPLE 15** : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 4-[3-(2-fluoroéthyl) 5-imino 4,4-diméthyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 1,86 g de 2-[(2-fluoroéthyl) amino] 2-méthyl propanenitrile et 0,55 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 12 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On refroidit à 0°C et coule en environ 25 mn à une température d'environ 0°C, 2,97 g de l'isothiocyanate obtenu comme à la préparation de l'exemple 11 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 en solution dans 22 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On poursuit l'agitation pendant 7 h à la température ambiante puis évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétone (95-5) puis (97-3)), reprend avec quelques cm<sup>3</sup>

d'éther, essore, sèche et obtient 1,84 g de produit attendu.  
F = 160°C.

IR CHCl<sub>3</sub>

C=NH	3308 cm <sup>-1</sup>
5 C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
Système conjugué	1677 cm <sup>-1</sup>
+	1604 cm <sup>-1</sup>
aromatiques	1576 - 1504 cm <sup>-1</sup>

Stade B : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 1,65 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, en solution dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute goutte à goutte 6,9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Après environ 1 h 30 à 50°C, on neutralise au bicarbonate de sodium et distille le méthanol. On reprend à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution de chlorure de sodium et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et recristallisation dans 15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient 2,99 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 135°C

20 Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	50,14	3,65	21,15	11,69	8,92
% trouvés	50,1	3,60	21,0	11,7	9,2

IR CHCl<sub>3</sub>

25 Absence de =C-NH

>C=O	1758 cm <sup>-1</sup>
N≡C	2236 cm <sup>-1</sup>
Syst. conjugué	1610 cm <sup>-1</sup>
+	1576 cm <sup>-1</sup>

30 Aromatique 1504 cm<sup>-1</sup>

UV EtOH

Max	233 nm	ε = 17700
Max	253 nm	ε = 21600

EXEMPLE 16 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(hydroxyméthyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile

On procède comme à l'exemple 2, à partir du produit de l'exemple 1, en remplaçant au 2) de l'exemple 2 le iodométhyle par du bromocyanométhyle et obtient ainsi le produit

attendu. F = 171°C.

**EXEMPLE 17 :** 3-(4-cyan 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-diox 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile

On procède comme pour la préparation de l'exemple 6, en y remplaçant le produit de l'exemple 2 par le produit de l'exemple 16 et obtient ainsi le produit attendu. F = 175°C.

**EXEMPLE 18 :** (±) 4-[2-oxo 5-imino [(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-trifluorométhyl benzonitrile

10 **Stade A :** (±) 3-[(4-fluorophényl) thio] 2-amino 2-méthyl propane nitrile

A 2,21 g de cyanure de sodium dans 45 ml d'eau, on ajoute successivement une solution de 4,81 g de chlorure d'ammonium dans 12 ml d'eau et 24,6 ml d'ammoniaque 25°Bé puis une solution de 8,32 g de 1-[4-fluorophénylthio] 2-propanone préparé ainsi qu'il est indiqué dans le brevet 82 46399 E, dans 21 ml d'éthanol à 96,2 %. On maintient à 60°C et agite pendant environ 22 h. On refroidit à 0°C/+4°C; rince à l'éthanol, distille, décante, extrait la phase aqueuse au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lave au chlorure de sodium en solution saturée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50) et obtient 14,50 g de produit attendu.

25 **IR** CHCl<sub>3</sub>

Absorption NM	3382 - 3327 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1591 - 1491 cm <sup>-1</sup>
-C≡N	2228 cm <sup>-1</sup>

**Stade B :** (±) 4-[2-oxo 5-imino [(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-trifluorométhyl benzonitrile

On introduit 9,8 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 35 ml de 1,2-dichloroéthane, et ajoute 0,2 ml triéthylamine. On refroidit à 5°C et introduit en 12 mn à une température entre 5°C et 10°C la solution de 7,7 g du produit obtenu à la préparation de l'exemple 7 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 et 40 ml de 1,2-dichloroéthane.

On rince avec 5 ml de dichloroéthane et abandonne 16

heures à la température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite, purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Me}_2\text{CO}$  (93-7)), puis dissout dans 100 ml d'isopropanol à environ 60°C, filtre, rince avec 20 ml d'isopropanol chaud, concentre, glace pendant environ 3 h, essore, rince à l'isopropanol glacé et sèche. On obtient 2,815 g de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 150^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N	S
10 % calculés	54,03	3,34	17,99	13,26	7,59
% trouvés	54,1	3,30	17,9	13,1	7,7

IR  $\text{CHCl}_3$ C=O 1756  $\text{cm}^{-1}$ C=N 1669  $\text{cm}^{-1}$ 15 NH 3444  $\text{cm}^{-1}$ Aromatique 1614 - 1591 - 1505 - 1491  $\text{cm}^{-1}$ 

C=N existe

EXEMPLE 19 : 4-[2,5-dioxo 4-[[[(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl] 2-trifluorométhyl benzonitrile

20 On introduit 3,95 g du produit obtenu à l'exemple 18, 14 ml d'acide chlorhydrique 22°Bé et 14 ml d'eau et chauffe la suspension à reflux.

Au bout d'environ 1 h 30, on ramène à température ambiante, verse sur glace + eau 100 g (1-1) et extrait à 25 l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, puis au bicarbonate de sodium en solution saturée, enfin avec du chlorure de sodium en solution saturée et évapore le solvant. On purifie par chromatographie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Me}_2\text{CO}$  (95-5)). On reprend par 50 ml d'éthanol 100 à 50°C, 30 filtre, rince avec 5 ml d'éthanol chaud, concentre et abandonne 16 heures au réfrigérateur à environ 0° à + 4°C.

On essore, rince à l'éthanol glacé et sèche. On obtient 3,55 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 153^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N	S
35 % calculés	53,9	3,09	17,95	9,92	7,57
% trouvés	53,9	3,1	18,3	9,8	7,8

IR  $\text{CHCl}_3$

C=O	1791 - 1734 cm <sup>-1</sup>
NH	3439 cm <sup>-1</sup>
C=N	2236 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615 - 1591 - 1505 - 1492 cm <sup>-1</sup>

5 **EXEMPLE 20** : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-((4-fluorophényl) thiométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 0,031 g de d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile on coule en environ 10 mn goutte à goutte la solution de 0,254 g  
10 du produit obtenu comme à l'exemple 19 dans 2,2 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde. L'agitation est maintenue environ 40 mn. Puis on ajoute goutte à goutte en environ 5 mn, la solution de 0,54 cm<sup>3</sup> de 1-bromo 2-fluoroéthane dans 0,7 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde.

15 Après 30 mn d'agitation, on verse sur 0,4 g de phosphate monosodique, eau + glace. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après  
20 purification sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (100-0,5)) puis recristallisation dans 15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient 0,175 g de produit attendu (cristaux blancs).

F = 155°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N	S
25 % calculés	53,73	3,43	20,23	8,95	6,83
% trouvés	53,5	3,2	20,5	9,0	7,1

IR CHCl<sub>3</sub>

Absence de =C-NH

C=N - 2235 cm<sup>-1</sup>

30 >C=O 1780 - 1727 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616 - 1591 - 1505 - 1492 cm<sup>-1</sup>

UV EtOH

Max 255 nm ε = 18600

Infl 278 nm ε = 8000

35 Infl 287 nm ε = 4400

**EXEMPLE 21** : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

**Stade A** : 2-(méthylamino) 2-[[[(tétrahydro 2-H-pyranl 2-yl)

oxy] méthyl] 3-[(tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy] pr panenitrile

On introduit 2,7 g de 1,3-bis[(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy] 2-propanone obtenu ainsi qu'il est ci-dessous, 5 ml d'eau et 0,77 g de méthylamine chlorhydrate puis ajoute en 5 mn, 503 mg de cyanure de sodium et 3 ml d'eau. Après 2 heures et demie de réaction, on extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée, évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 3,3 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

10 IR  $\text{CHCl}_3$

NH	3346 $\text{cm}^{-1}$
C=N	2230 $\text{cm}^{-1}$
C=O	1732 $\text{cm}^{-1}$

Préparation du 1,3-bis-[(tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy] 2-  
15 propanone utilisé au départ de l'exemple 21

On chauffe à 70°C, 9 g de 1,3-dihydroxyacétone dimer en suspension dans 60 ml de dioxane et ramène à température ambiante. On ajoute 20 ml de 3,4-dihydro 2,4-pyrane puis 300 mg d'acide paratoluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$  en maintenant la 20 température inférieure à 40°C. On maintient 16 heures sous agitation, verse sur 300 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant cyclohexane-  
25 acétate d'éthyle-triéthylamine (8-2-0,5), on obtient 17 g de produit attendu. RF = 0,2.

Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[4,4-bis-[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 5-imino 3-méthyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl] benzonitrile

30 On introduit 2,39 g de l'isothiocyanate obtenu à la préparation de l'exemple 11 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. Puis on ajoute goutte à goutte à la solution refroidie à +5°C, 3,2 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 0,4 ml de triéthylamine, 35 et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. Après environ 1 h 20 de chauffage on évapore le solvant et purifie sur silice (éluant acétate d'éthyle 7 cyclo-hexane 3). On obtient 3,82 g du produit attendu.

IR CHCl<sub>3</sub>

>C=NH	3314 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2230 cm <sup>-1</sup>
C=N	1678 - 1670 - 1876
5 C=S	1505 - 1495 cm <sup>-1</sup>

## Aromatiques

Stade C : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 3,8 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 38 ml de méthanol et 19 ml d'acide chlorhydrique 2N, puis chauffe à reflux. Au bout d'environ 2 h, on verse sur 200 ml d'eau et extrait à l'éther puis à l'acétate d'éthyle. On joint les phases organiques et les lave à l'eau salée puis évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant 15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95-5)) puis dissout dans 30 ml d'éther isopropylique au reflux, filtre et concentre partiellement. On glace pendant environ 1 h et essore. On obtient 282 mg de produit attendu (cristaux jaunes). F = 169-170°C.

Micro-analyse

20	C	H	F	N	S
% calculés	46,80	3,37	15,86	11,69	8,92
% trouvés	46,8	3,3	15,9	11,5	9,0

IR Nujol

OH/NH	3410 - 3385 cm <sup>-1</sup>
25 C≡N	2240 cm <sup>-1</sup>
C=O	1720 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1608 - 1580 - 1568 cm <sup>-1</sup>

UV EtOH

Max	234 nm	ε = 17600
30 Max	256 nm	ε = 23200

EXEMPLE 22 : 4-(4,4-bis(1-oxopropoxy) méthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 200 mg du produit de l'exemple 21 dans 2 ml de pyridine et 25 mg de 4-diméthylamino pyridine puis ajoute 35 16 ml d'anhydride propionique. Après 25 mn de réaction, on verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant et distille 3 fois avec 30 ml de



toluène. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), puis cristallise dans l'éther et obtient 239 mg de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 117-118^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N	S
5 % calculés	50,95	4,27	12,09	8,91	6,80
% trouvés	51,2	4,5	12,1	8,8	6,9

IR  $\text{CHCl}_3$

>C=O 1755 - 1762  $\text{cm}^{-1}$

10 C=N 2235  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques et C=S 1615 - 1580 - 1504 - 1488  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Infl 236 nm  $\epsilon = 18800$

Max 253 nm  $\epsilon = 22600$

15 Infl 265 nm  $\epsilon = 18200$

EXEMPLE 23 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On refroidit 1 ml de tétrahydrofuranne à  $-50^\circ\text{C}$  et ajoute 0,66 ml de diéthylaminosulfure trifluorure puis goutte à goutte la solution refroidie à une température d'environ  $-50^\circ\text{C}$  de 360 mg du produit de l'exemple 21 dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On chauffe à une température d'environ  $30^\circ\text{C}$ .

Au bout d'environ 30 mn, on verse goutte à goutte sur 50 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée et évapore le solvant. On purifie sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -cyclohexane (9-1) puis dissout dans 20 ml d'isopropanol à une température d'environ  $60^\circ\text{C}$ . On filtre, rince avec 1 ml d'isopropanol et concentre, glace 1 h et essore. On obtient 314 mg de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 122-123^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N	S
35 % calculés	46,28	2,77	26,15	11,56	8,82
% trouvés	46,3	2,7	25,7	11,25	8,8

IR  $\text{CHCl}_3$

C=N 2236  $\text{cm}^{-1}$

51

C=O 1763  $\text{cm}^{-1}$   
Aromatiques 1615 - 1580 - 1504 - 1487  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Infl 237 nm  $\epsilon = 20300$   
5 Max 250 nm  $\epsilon = 22000$   
Infl 266 nm  $\epsilon = 17100$

**EXEMPLE 24 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

1) Formation des éthers tétrahydropyraniques

10 On introduit 360 mg du produit de l'exemple 21 dans 5 ml de tétrahydrofuranne, 1 ml de 3,4-dihydro 2H pyran, et 15 mg d'acide para toluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Après environ 40 mn, on verse 10 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 1 ml triéthyl-  
15 amine, extrait au chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant.

On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (93-7)) et obtient 600 mg de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 2) Passage à l'hydantoïne

On introduit 600 mg du diéther obtenu en 1) dans 4 ml de diméthylformamide et ajoute 55 mg d'hydrure de sodium à 50 %, puis après cessation de dégagement d'hydrogène, 0,09 ml d'iodure de méthyle. Environ 40 mn après, on ajoute successi-  
25 vement 110 mg d'hydrure de sodium à 50 %, puis 10 mn après 0,18 ml d'iodure de méthyle. On verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'eau glacée contenant 1,3 g de phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On purifie sur  
30 silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acétate d'éthyle (92,5-7,5)) et obtient 370 mg de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

3) Déprotection des éthers pyraniques

On introduit 370 mg de produit obtenu ci-dessus en 2)  
35 dans 4 ml de méthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte la solution à 60°C pendant environ 2 h.

On verse alors sur 15 ml d'eau salée, sèche, évapore le solvant puis dissout le résidu dans 20 ml d'acétone et éva-

pore à sec. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (92,5-7,5)) puis recristallise dans l'acétone et obtient 197 mg de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 217-218^\circ\text{C}$ .

UV EtOH

5 Max 263 nm  $\epsilon = 14600$

Infl 237, 278, 287 nm

EXEMPLE 25 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On procède comme à l'exemple 21 et obtient au stade C de  
10 la préparation de l'exemple 21, 421 mg de produit attendu.

IR

C=N 2230  $\text{cm}^{-1}$

C=N, C=S 1680 - 1614 - 1580 - 1510  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques

15 EXEMPLE 26 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

STADE 1 : 1,3 bis [(tétrahydro 2H pyran-2 yl)oxy]2 propanone

On introduit 9 g de 2,5-dihydroxy 1,4-dioxane 2,5-diméthanol dans 60 ml de dioxanne et porte la suspension à environ  
20  $70^\circ\text{C}$  pendant 15 minutes puis ramène à la température ambiante. On ajoute alors 20 ml de 3,4-dihydro 2H-pyran et 300 mg d'acide paratoluène sulfonique monohydraté et maintient la température à environ  $40^\circ\text{C}$  puis laisse 16 heures à température ambiante.

25 On verse alors sur un mélange de 300 ml de bicarbonate de sodium solution saturée + 10 ml de triéthylamine et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant.

Après chromatographie sur silice (éluant : cycloacétate  
30 d'éthyle/triéthylamine 8/2), on obtient 17 g de produit attendu (sirop jaune pâle).

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

Absence OH

35 O=C 1736

STADE 2 : 2-amino 3-((tétrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) 2-(((tétrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) méthyl) propanenitrile

On introduit 5,6 g du produit btenu au stade 1 ci-

dessus dans 8 ml d'ammoniaque, amène à environ  $-5^{\circ}\text{C}$  et ajoute successivement 1,58 g de chlorure d'ammonium et 1,23 g de cyanure de sodium et laisse remonter à température ambiante environ 40 minutes puis chauffe à  $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  sous agitation pendant 16 heures. On ramène à température ambiante et extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant.

Après chromatographie sur silice (éluant : cycloacétate d'éthyle/triéthylamine 3/7), on obtient 4,41 g de produit attendu (sirop jaune pâle).

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

-CN 2235

NH<sub>2</sub> 3390-3317

15 STADE 3 : 4-(5-imino-2-oxo-4,4-bis(((tétrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) méthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 570 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 5 ml d'éther isopropylique et 0,28 ml de triéthylamine et amène à  $-30^{\circ}\text{C}$  puis ajoute en une heure 2,32 g d'une solution de produit obtenu à la préparation de l'exemple 7 de la demande de brevet européen EP 0 494 819 à 18,4% dans le 1,2-dichloroéthane.

On ajoute 4 ml de chlorure de méthylène puis laisse remonter à température ambiante, laisse environ 2 heures et évapore le solvant. Après purification sur silice (éluant : chlorure de méthylène/acétone 9/1), on obtient 700 mg de produit attendu.

ANALYSES :

30 IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

NH 3442-3317

-CN 2235

C=O 1757

C=N 1670

35 Aromatique 1614-1575-1505

STADE 4 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 300 mg du produit obtenu au stade 3 ci-

dessus dans 3 ml de méthanol et 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et porte à reflux 1h30.

On ramène à température ambiante, verse sur 5 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à 5 l'acétate d'éthyle puis lave au chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore le solvant.

On ajoute 5 ml de méthanol et purifie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 9/1).

On reprend dans 20 ml d'isopropanol à reflux puis concentre et obtient 225 mg de produit attendu (cristaux blancs) F : 207-208°C.

ANALYSES :

IR NUJOL

OH/NH 3525-3365-3250  $\text{cm}^{-1}$   
15 CN 2240  $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1778-1738  $\text{cm}^{-1}$   
Aromatique 1618-1578-1506  $\text{cm}^{-1}$

EXEMPLE 27 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl) 2,5-dioxo 3-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

20 On opère comme indiqué à l'exemple 23 en utilisant 120 mg de produit obtenu à l'exemple 24. Après chromatographie sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acétate d'éthyle 99-1), on obtient 111 mg de produit attendu. F = 137-138°C.

ANALYSES :

25 IR  $\text{CHCl}_3$   
C=N 2235  $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1790-1735  $\text{cm}^{-1}$   
Aromatique 1617-1580-1505  $\text{cm}^{-1}$

EXEMPLE 28 : 4-(2,5-dioxo 3-éthyl 4-(hydroxyméthyl 4-méthyl 30 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On opère comme indiqué à l'exemple 2, stades 2 et 3, en utilisant 1,033 g d'éther tétrahydropyranique préparé au stade 1 et 0,24 ml d'iodure d'éthyle. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle) 0,796 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'isopropanol. F = 138°C.

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$

OH 3616  $\text{cm}^{-1}$   
C=N 2236  $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1779 (m)-1725 (F)  $\text{cm}^{-1}$   
Aromatique 1617-1506  $\text{cm}^{-1}$

5 EXEMPLE 29 : 3-(2,5-dioxo 3-éthyl 4-méthyl 4-(2-méthyl 1-oxopropoxy) méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On opère comme à l'exemple 22 en utilisant 280 mg de produit obtenu à l'exemple 28, 2,5 ml de pyridine, 23 mg de diméthylaminopyridine et 0,16 ml d'anhydride isobutyrique. Après extraction à l'éther, élimination des solvants et chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 100-1), on obtient 321 mg de produit attendu. F = 85°C.

15 ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$   
C=N 2235  $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1781 (m)-1728 (F)  $\text{cm}^{-1}$   
Aromatique 1615-1575-1505  $\text{cm}^{-1}$

20 EXEMPLE 30 : Carbonate de (1-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,5-dioxo 3-éthyl 4-méthyl 4-imidazolidinyl) méthyle et de 1-méthyléthyle

On opère comme à l'exemple 22 en utilisant 376 mg de produit obtenu à l'exemple 28, 3,8 ml de pyridine, 25 mg de diméthylaminopyridine, ajoute à 0°C 2,2 ml d'une solution toluénique de chloroformate d'isopropyle (1M/l). Après 30 minutes d'agitation à 0°C puis 3 heures à température ambiante, on ajoute 0,4 ml de la solution de chloroformate d'isopropyle et poursuit l'agitation à température ambiante pendant 2 heures et demie. On verse sur 20 g d'eau glacée, extrait à l'éther, lave la solution organique avec de l'eau salée, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On reprend au toluène, concentre à sec, laisse cristalliser l'huile formée et obtient 422 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 100-2). On obtient 270 mg de produit attendu. F = 123°C.

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2235  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}=\text{O}$  1782-1744-1729  $\text{cm}^{-1}$

Aromatique 1616-1578-1505  $\text{cm}^{-1}$

5 **EXEMPLE 31** : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-trifluorométhyl) benzonitrile.

1) Formation des éthers tétrahydropyraniques.

On opère comme à l'exemple 24 stade 1, en utilisant 331 10 mg de produit obtenu à l'exemple 26. On extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant et obtient, après chromatographie sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 9-1), 500 mg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

15 2) Hydroxylalkylation.

A 52 mg d'hydruure de sodium, on ajoute goutte à goutte en 20 minutes 456 mg du diéther obtenu ci-dessus dans 3 ml de diméthylsulfoxyde puis 20 minutes après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute 374 mg de triméthylsilyl-4-iodo-20 butanol. Après 40 minutes de réaction, on verse dans 20 ml d'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On obtient 650 mg de produit brut que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

3) Hydrolyse des groupements protecteurs.

25 On introduit 650 mg de produit obtenu ci-dessus dans 7 ml de méthanol et 3 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte la solution à 40°C pendant environ 40 minutes. On verse sur 20 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le 30 solvant. On purifie sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 9-1) et obtient 950 mg de produit attendu.

ANALYSES :

UV EtOH

Max. 237 nm  $\epsilon = 8600$

35 Max. 263 nm  $\epsilon = 14000$

Infl. 278 nm  $\epsilon = 8400$

Infl. 287 nm  $\epsilon = 4200$

**EXEMPLE 32** : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 2,5-dioxo 3-(2-

fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-trifluorométhyl) benzonitrile.

1) Fluoroalkylation.

On opère comme à l'exemple 3 stade a, en utilisant au départ 5 g du diéther tétrahydropyranique préparé comme indiqué à l'exemple 31 stade 1, et 1,1 ml de 2-bromo 1-fluoroéthane. On obtient 5,31 g de produit attendu.

2) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyranique.

On opère comme à l'exemple 3 stade b en utilisant au départ 550 mg de produit obtenu ci-dessus, 6 ml de méthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique 2N. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  8-2), 351 mg de produit attendu. F = 138-139°C.

ANALYSES :

15 IR NUJOL

OH/NH	3580-3505 $\text{cm}^{-1}$
C=N	2245 $\text{cm}^{-1}$
C=O	1778-1716 $\text{cm}^{-1}$
Aromatique	1616-1580-1512 $\text{cm}^{-1}$

20 UV EtOH

Max. 260 nm	$\epsilon = 15300$
Infl. 280 nm	$\epsilon = 3400$

EXEMPLE 33 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl) 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-trifluorométhyl)

25 benzonitrile.

On refroidit à -50°C sous atmosphère inerte 1 ml de tétrahydrofuranne et ajoute goutte à goutte 0,66 ml de diéthylamino sulfure trifluorure, puis en 5 minutes 375 mg de produit obtenu à l'exemple 32 dans 4 ml de tétrahydrofuranne.

30 On laisse revenir à température ambiante, maintient sous agitation pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse glacée de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -

35 cyclohexane 9-1) et obtient 337 mg de produit attendu.

F = 136-137°C.

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$



C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>  
C=O 1787-1736 cm<sup>-1</sup>  
Aromatique 1617-1577-1505 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 34** : 4-(4,4-bis(2-méthyl 1-oxopropoxy) méthyl) 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-trifluorométhyl) benzonitrile.

On ajoute 0,5 ml d'anhydride isobutyrique à une solution sous atmosphère inerte, comprenant 375 mg de produit obtenu à l'exemple 32, 4 ml de pyridine et 122 mg de diméthylamino-  
10 pyridine. On agite 30 minutes, verse dans 20 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 50%, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 95-5) et obtient 457 mg de produit attendu. F = 71-72°C.

**15 ANALYSES :**

IR CHCl<sub>3</sub>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>  
C=O 1789-1733 cm<sup>-1</sup>  
Aromatique 1616-1505 cm<sup>-1</sup>

**20 UV ETOH**

Max. 257 nm ε = 17000  
Infl. 285 nm ε = 2600

**EXEMPLE 35** : Carbonate de bis (1-méthyléthyle) et de (3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl)  
25 5-imidazolidinyl) bis (méthylène) et ± racémique de carbonate de (3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 5-(hydroxyméthyl) 5-imidazolidinyl) méthyle et de 1-méthyléthyle

On refroidit à -4°C sous atmosphère d'argon, 375 mg de  
30 produit obtenu à l'exemple 32 dans 4 ml de pyridine et 122 mg de 4-diméthylaminopyridine. On ajoute goutte à goutte, à -4°C, 550 mg de chloroformiate d'isopropyle. On laisse revenir à température ambiante, poursuit l'agitation pendant 2 heures. La réaction étant incomplète, on ajoute 122 mg de  
35 diméthylaminopyridine et 2 ml de chloroformiate d'isopropyle et chauffe 18 heures à 50°C. On ramène à température ambiante, verse dans l'eau salée, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, élimine les solvants, et obtient 570 mg de

produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt 95-5), pour obtenir 275 mg de dicarbonate (F = 122-123°C) puis (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  9-1), pour obtenir 156 mg de monocarbonate (F = 154-155°C).

5 ANALYSES :

. Dicarbonate

IR  $\text{CHCl}_3$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2238  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}=\text{O}$  1789-1749-1734  $\text{cm}^{-1}$

10 Aromatique 1615-1578-1505  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Max. 256 nm  $\epsilon = 15400$

Infl. 285 nm  $\epsilon = 2500$

. Monocarbonate

15 IR (Nujol)

OH/NH 3450  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2250  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}=\text{O}$  1789-1736  $\text{cm}^{-1}$

Aromatique 1616-1576-1506  $\text{cm}^{-1}$

20 EXEMPLE 36 : Carbonate de bis (2-méthylpropyle) et de (3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 5-imidazolidinyl) bis (méthylène)

On refroidit à -4°C sous atmosphère d'argon, 375 mg de produit obtenu à l'exemple 32 dans 4 ml de pyridine et 122 mg

25 de 4-diméthylaminopyridine. On ajoute goutte à goutte, à -4°C, 550 mg de chloroformiate d'isobutyle. On laisse revenir à température ambiante. Après 40 minutes, on verse le milieu réactionnel dans l'eau, lave à l'eau salée, sèche et élimine les solvants, chromatographie le résidu sur silice (éluant :

30  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt 92,5-7,5) et obtient 476 mg de produit attendu. F = 109-110°C.

ANALYSES :

IR  $\text{CHCl}_3$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2236  $\text{cm}^{-1}$

35  $\text{C}=\text{O}$  1790-1754-1734  $\text{cm}^{-1}$

Aromatique 1615-1578-1505  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Max. 256 nm  $\epsilon = 15500$

Infl. 285 nm  $\epsilon = 2700$

**EXEMPLE 37 :**

On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- 5 - Produit de l'exemple 3 ..... 100 mg  
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 300 mg  
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

**EXEMPLE 38 :**

- 10 On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- Produit de l'exemple 26 ..... 100 mg  
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 300 mg  
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de  
15 magnésium).

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION**

**1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le**

**20 récepteur androgène**

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF  
25 (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de tampon.

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 30  
30 minutes à 209 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence de concentrations croissantes (0 à  $2500 \cdot 10^{-9}M$ ), soit de testostérone froide, soit des produits à tester. La  
35 concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation  $I_{50} = (B/T_{\max} + B/T_{\min})/2$ .

B/T max= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B/T min= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ( $2500 \cdot 10^{-9}M$ ).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur. L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation  $ARL = 100 (CH)/(CX)$ .

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

Produit de référence (Testostérone) : 100

20

Produit des exemples	Incubation : 24 heures
3	6
6	16
26	4

25

2) Détermination de l'activité androgène ou anti-androgène des produits de l'invention à l'aide du dosage de l'ornithine décarboxylase (ODC).

### 30 - Protocole de traitement

Des souris mâles SWISS âgées de 6 semaines, et castrées de 24 heures, reçoivent par voie orale ou percutanée les produits à étudier (suspension en méthyl cellulose à 0,5 % ou en solution dans l'éthanol), simultanément avec une injection sous-cutanée de Propionate de testostérone 3 mg/kg (solution dans l'huile de maïs) pour déterminer l'activité anti-androgène. L'activité agoniste est déterminée en l'absence de

35

propionate de testostérone.

Le Propionate de testostérone est administré sous un volume de 10 ml/kg.

20 heures après les traitements, les animaux sont sacrifiés, les reins prélevés, puis homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un broyeur téflon-verre dans 10 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) contenant 250 µM de phosphate de pyridoxal, 0,1 mM EDTA, et 5 mM de dithiothreitol. L'homogenat est ensuite centrifugé à 209000 g pendant 30 mn.

#### 10 - Principe de dosage

A 37°C, l'ornithine décarboxylase rénale transforme un mélange isotopique d'ornithine froide et d'ornithine tritiée en putrescine froide et putrescine tritiée.

La putrescine est ensuite recueillie sur des papiers sélectifs, échangeurs d'ions. Après séchage, l'excès d'ornithine tritiée et froide non transformée est éliminé, par 3 lavages d'ammoniaque 0,1 M. Les papiers sont séchés, puis la radioactivité est comptée après addition de scintillant Aqualite.

20 Les résultats sont exprimés en fmoles ( $10^{-15}$  M) de putrescine tritiée formée/heure/mg de protéines.

Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de l'ODC des témoins ne recevant que le propionate de testostérone.

Test : les produits sont administrés par voie percutanée à 25 1,5 mg/kg sous un volume de 10 µl.

Produits des exemples	Test
3	47
6	84

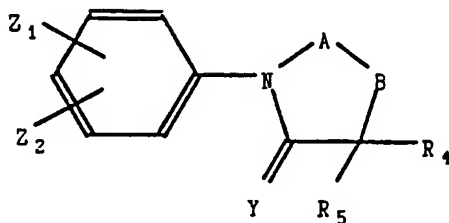
30

Conclusion : Les tests indiqués ci-dessus montrent que les produits de l'invention testés possèdent une forte activité anti-androgène.

REVENDICATIONS

1) Les produits de formule générale (I) :

5



(I)

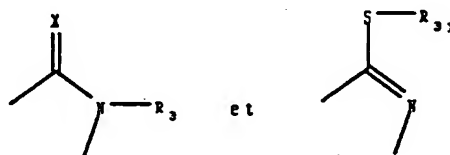
10

dans laquelle :

$Z_1$  et  $Z_2$  identiques ou différents représentent un radical cyano, nitro, un atome d'halogène, un radical trifluoro-  
15 méthyle ou un radical carboxy libre estérifié, amidifié ou salifié,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux

20



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre

25  $R_{3j}$  représente  $R_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant  
30 éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, alkoxy, hydroxyalkyle, alkényloxy, alkynyloxy, trifluorométhyle, mercapto, cyano, acyle, acyloxy, aryle, S-alkyle, S-aryle éven-  
35 tuellement substitués, dans lesquels l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, un radical cyclique comprenant 3 à 6 chaînons

et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote et le radical  $-O-C-R_7$



dans lequel  $R_7$  représente un radical alkyle, hydroxy, alcoxy, aryle ou aryloxy,

les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, 10 d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, les atomes d'azote étant éventuellement oxydés,

les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle,

15 alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle,

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical NH,

$R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de 20 carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical  $-O-C-R_7$  tel que défini ci-dessus, le radical hydroxyle

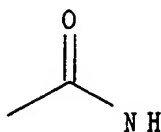


25 éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les radicaux phénylthio et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, les radicaux phénylthio et alkylthio, dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé en sulfoxyde ou sulfone, eux-mêmes étant éventuellement substi-

30 tués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, le radical carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, à l'exception des produits dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  identiques ou 35 différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et ceux dans lesquels l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  représente un radical méthyle et

l'autre représente un radical hydroxyméthyle, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical

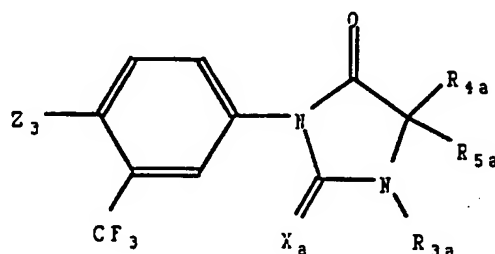
5



$Z_1$  en position 4 représente un radical nitro et  $Z_2$  en position 3 représente un radical trifluorométhyle, ceux dans lesquels  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent tous deux un atome d'halogène et ceux dans lesquels l'un de  $Z_1$  et  $Z_2$  représente un atome d'halogène, l'un de  $R_4$  et  $R_5$  représente un radical alkyle substitué par le groupement  $-S-CH_3$  et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

b) les produits de formule (I<sub>a</sub>) :

20

(I<sub>a</sub>)

25

dans laquelle  $Z_3$  représente un radical cyano ou nitro,  $R_{3a}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome de fluor, un radical cyano,

$R_{4a}$  et  $R_{5a}$  sont tels que l'un représente un radical méthyle et l'autre représente un radical méthyle substitué par un atome de fluor ou bien  $R_{4a}$  et  $R_{5a}$  identiques représentent un radical méthyle substitué par un atome de fluor, ou bien  $R_{4a}$  et  $R_{5a}$  forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopentyle,

$X_a$  représente un atome de soufre ou d'oxygène, à l'exception du produit dans lequel  $Z_3$  représente un radical cyano,  $X_a$



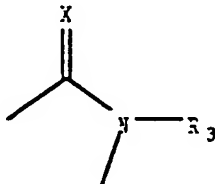
représent un atome de soufre,  $R_{3a}$  représente un radical méthyle et  $R_{4a}$  et  $R_{5a}$  forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopentyle,

et c) les produits suivants :

- 5 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 10 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-(2-hydroxyéthoxy) éthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- lesdits produits de formule (I), ( $I_a$ ) et les produits cités étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits.

- 2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical :

25



- dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- 30  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, un radical phényle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 35 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical phényle, hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, alkoxy, cyano, trifluorométhyle, hydroxyalkyle, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, m no ou

dialkylamino, l'atome d'azote du radical pyridyle étant éventuellement oxydé,

$R_4$  et  $R_5$  représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les atomes d'halogène, le radical  $-O-C-R_7$  dans lequel  $R_7$

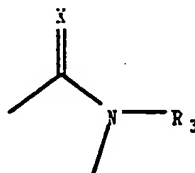


10 représente un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle, libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

20 3) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le groupement :

25



30 dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, carboxyle libre, estérifié, amidifié ou salifié et

35 cyano, le radical alkyle étant éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,  $R_4$  et  $R_5$  représentent un radical alkyle renfermant au plus 6

atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes  
5 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
10 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Les produits de formule (I) tels que définis à la revendication 3, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH,  $Z_2$  en position 3 représente un radical  
15 trifluorométhyle et  $Z_1$  en position 4 représente un radical cyano ou nitro,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

$R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un  
20 ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou le radical cyano,

$R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle  
25 éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, un atome d'halogène, ou un radical phénylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques; énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
30 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dont les noms suivent :

- 35 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,  
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 5 - 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,
- 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
10 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

6) Les produits de formule (I<sub>a</sub>) telle que définie à la  
15 revendication 1, dont les noms suivent :

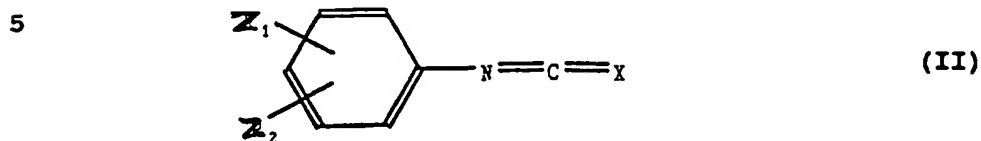
- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 20 - 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 25 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,
- 30 - 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

lesdits produits de formule (I<sub>a</sub>) étant sous toutes les formes  
isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
35 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I<sub>a</sub>).

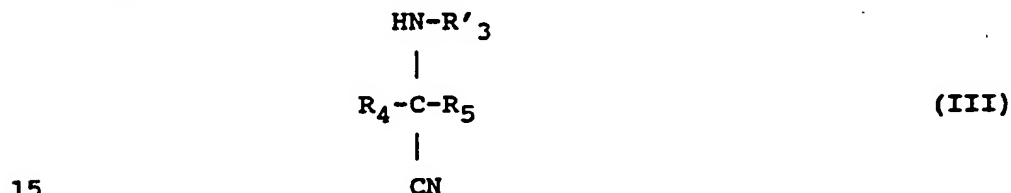
7) Procédé de préparation des produits de formules (I),  
(I<sub>a</sub>) et pr duits cités tels que définis à la revendication 1,

caractérisé en ce que :

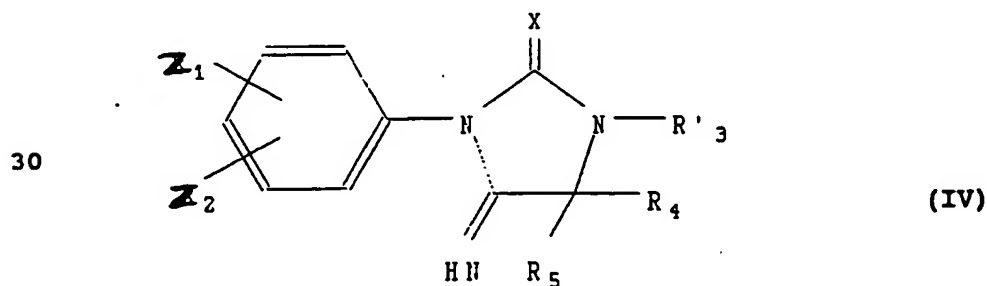
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



dans laquelle  $Z_1$ ,  $Z_2$  et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que  $R_4$  et  $R_5$  ne représentent pas simultanément un radical méthyle et que si  $Z_1$  représente un radical  $\text{NO}_2$  en position 4,  $Z_2$  représente un radical  $\text{CF}_3$  en position 3, X représente un atome d'oxygène et  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, alors l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  ne représente pas un radical  $\text{CH}_3$  et l'autre un radical  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 25 pour obtenir un produit de formule (IV) :



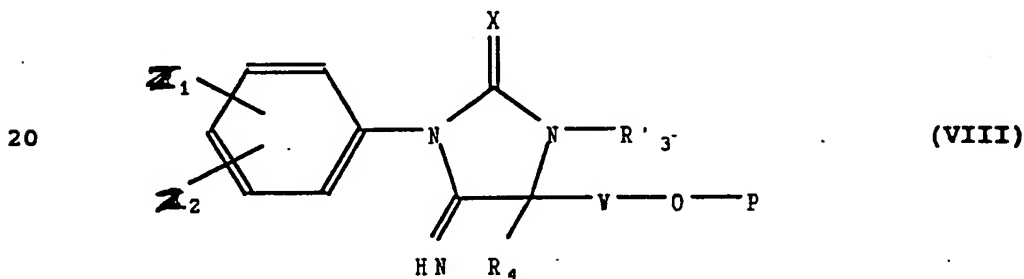
dans laquelle  $Z_1$ ,  $Z_2$ , X,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification précédente,

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II), telle que définie ci-dessus, avec un produit de formule (VII) :



dans laquelle W a la signification indiquée ci-dessus pour  $\text{R}_5$  à l'exception de l'atome d'hydrogène, du radical alkyle substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthéri-

fié ou protégé et de la valeur  $\text{O-C-R}_7$  tel que défini à la revendication 1 et P représente un groupement protecteur de OH ou un radical tel que  $\text{-O-P}$  représente un radical hydroxyle éthérifié et  $\text{R}'_3$  et  $\text{R}_4$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (VIII) :



dans laquelle X,  $\text{Z}_1$ ,  $\text{Z}_2$ ,  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$ , W et P ont la signification indiquée ci-dessus,

produit de formule (VIII) dont si nécessaire et si désiré, l'on peut libérer de OP le radical OH que l'on peut alors si nécessaire et si désiré, estérifier ou transformer en radical

halogène,

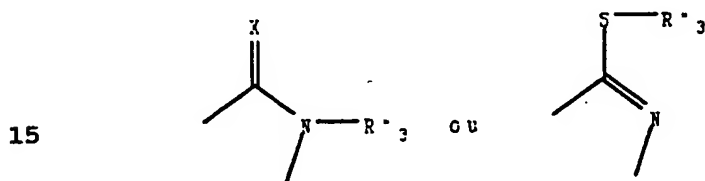
produits de formules (IV) et (VIII) que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-

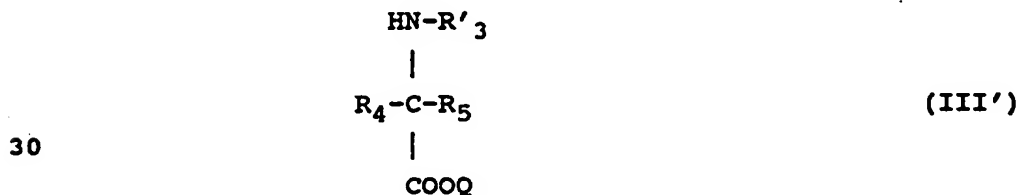
teurs que peut porter  $\text{R}'_3$  ;

b) réaction d'hydrolyse du groupement  $>\text{C=NH}$  en fonction carbonyle et le cas échéant transformation du groupement  $>\text{C=S}$  en groupement  $>\text{C=O}$  ;

- c) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ;
- d) action sur les produits de formule (IV) ou (VIII) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, et après hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction carbonyle d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis à la revendication 1, dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement

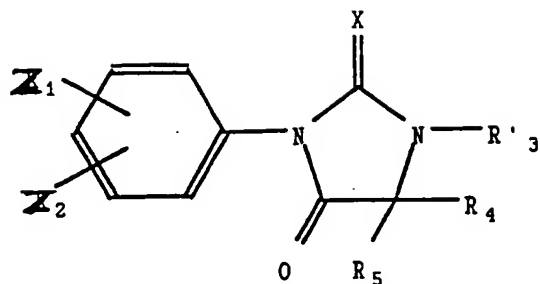


- dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



- dans laquelle  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :

5

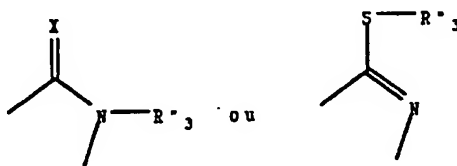


(IVa)

dans laquelle X,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification  
 10 indiquée ci-dessus, que si désiré l'on soumet à l'une quel-  
 conque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre  
 quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-  
 teurs que peut porter  $R'_3$  ;
- 15 b) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en  
 groupement  $>C=S$  ou le cas échéant du groupement  $>C=S$  en grou-  
 pement  $>C=O$  ;
- c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$   
 représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  
 20  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception  
 de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène  
 pour obtenir des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits  
 cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le groupement  
 -A-B- représente le groupement

25

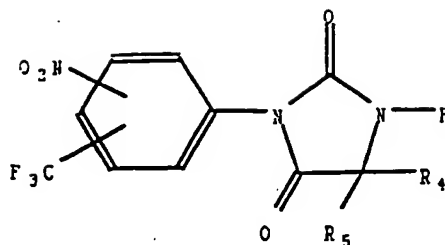


30

dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment  
 puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimi-  
 nation des éventuels groupements protecteurs que peut porter  
 $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification,  
 35 d'amidification ou de salification,  
soit l'on fait agir un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans  
 laquelle Hal et  $R''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment  
 sur un produit d formule (IV') :



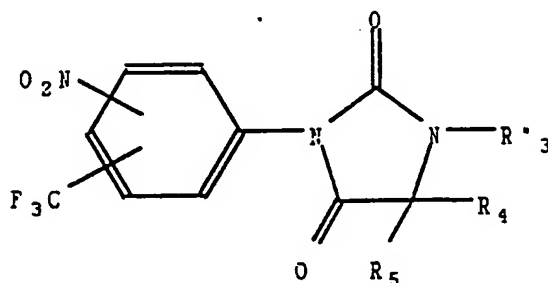
5



(IV')

pour obtenir un produit de formule (IV'') :

10



(IV'')

15

produit de formule (IV), (IVa), (IV'), (IV'') ou (VIII) qui représente ou ne représente pas un produit de formule (I) et que, pour obtenir si nécessaire ou si désiré un produit de formule (I), l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R<sup>3</sup>, puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;
- b) réaction de transformation du ou des groupements >C=O en groupements >C=S, les dits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

8) A titre de médicaments, des produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) telles que définies aux revendications 1 à 6, pharmaceutiquement acceptables.

9) A titre de médicaments, les produits suivants :

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5- x 2-thiox 1-imida-

zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-(2-hydroxyéthoxy) éthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I)

5 suivants :

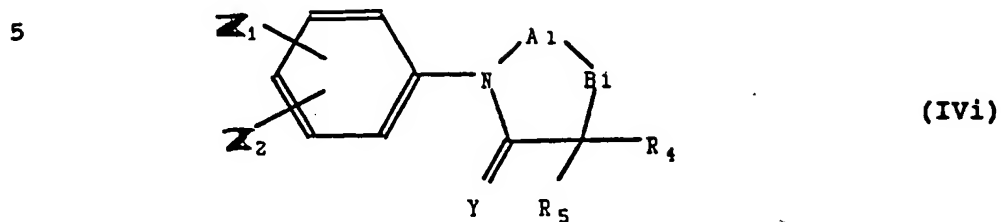
- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 10 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-
- 15 méthyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,
- 4-(4,4-bis (hydroxyméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

11) A titre de médicaments, des produits de formule (I<sub>a</sub>) suivants :

- 20 - 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(4-(fluorométhyl) 4-méthyl
- 25 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4,4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 30 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,
- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imida-
- 35 zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

12) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 8 à 11.

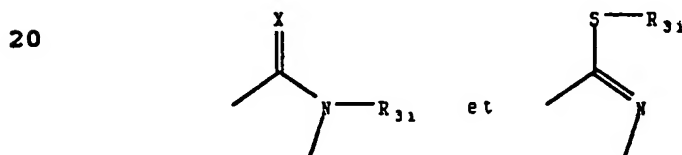
13) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IVi) :



dans laquelle  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $Y$  ont les significations indiquées ci-dessus et le groupement :



est choisi parmi les radicaux :



25 dans lesquels  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{31}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  comportant une fonction réactive protégée.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/TR 95/00004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D233/78 C07D235/02 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2 no. 15 (C-77) ,31 January 1978 & JP,A,52 113965 (NIPPON SODA K.K.) 24 September 1977, see abstract	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2 no. 148 (C-78) ,9 December 1978 & JP,A,53 112875 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 2 October 1978, see abstract	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3 no. 3 (C-33) ,16 January 1979 & JP,A,53 124267 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 30 October 1978, see abstract	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 1995

Date of mailing of the international search report

27.04.95

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/00004

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3 no. 50 (C-44) ,27 April 1979 & JP,A,54 027564 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 1 March 1979, see abstract ---	1
X	GB,A,997 037 (I.C. LTD) 30 June 1965 see page 1, line 51 - line 54; claim 4 ---	1
X	US,A,4 093 444 (C. CLAPOT ET AL) 6 June 1978 see examples 31-36 ---	1
X	US,A,4 753 957 (HAK-FOON CHAN) 28 June 1988 see column 3 ---	1
X	DE,B,10 32 258 (KALIE-CHEMIE A.G.) 19 June 1958 see example 6 ---	1
X	DE,A,25 40 872 (BASF A.G.) 24 March 1977 see examples 1,2 ---	1
X	FR,A,2 024 141 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) 28 August 1970 see examples ---	1
X	FR,A,2 117 527 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) 21 July 1972 see examples 9,21,26,34 ---	1
X	EP,A,0 091 596 (CELAMERCK GMBH & CO. K.G.) 19 October 1983 cited in the application see page 15; example 5; table I ---	1
X	BE,A,884 897 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) 23 February 1981 see page 2 - page 3 ---	1,8,12
X	EP,A,0 001 813 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 16 May 1979 see examples 1-5 ---	1,8,12
X	EP,A,0 017 976 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 29 October 1980 see examples 1-5,7 ---	1,8,12
X	EP,A,0 494 819 (ROUSSEL-UCLAF) 15 July 1992 cited in the application see page 15 - page 29 ---	1,8,12
	---	

3

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No  
PCT/FR 95/00004

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) 27 May 1977 cited in the application see the whole document ----	1,8,12
A	EP,A,0 305 270 (ROUSSEL-UCLAF) 1 March 1989 cited in the application see the whole document ----	1,8,12
P,X	EP,A,0 578 516 (ROUSSEL-UCLAF) 12 January 1994 see the whole document ----	1,8,12
P,X	EP,A,0 580 459 (ROUSSEL-UCLAF) 26 January 1994 see the whole document -----	1,8,12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 95/00004

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  

Claims subject to a complete search : 5,6, 9-11  
Claims subject to an incomplete search : 1-4, 7-8, 12-13
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT /FR 95/00004

For want of clear and concise formulation (PCT Article 6), the claims encompass such an inordinate number of compositions that a meaningfully complete search could not be carried out (PCT Article 17(2)(a)(ii)). Consequently, the search was limited to areas directly illustrated by the examples and clearly defined in the claim.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/FR 95/00004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-997037		NONE	
US-A-4093444	06-06-78	FR-A- 2230629	20-12-74
		BE-A- 815441	16-09-74
		CH-A- 601987	14-07-78
		DE-A- 2423273	19-12-74
		GB-A- 1476333	10-06-77
		JP-A- 50018634	27-02-75
		OA-A- 4707	31-08-80
		US-A- 3990883	09-11-76
		US-A- 4099955	11-07-78
US-A-4753957	28-06-88	NONE	
DE-B-1032258		NONE	
DE-A-2540872	24-03-77	NONE	
FR-A-2024141	28-08-70	BE-A- 742115	04-05-70
		CH-A- 520471	31-03-72
		DE-A- 1958183	04-06-70
		GB-A- 1251907	03-11-71
		NL-A- 6917658	27-05-70
		US-A- 3668217	06-06-72
FR-A-2117527	21-07-72	AU-A- 3647771	07-06-73
		CA-A- 971969	29-07-75
		CH-A- 565770	29-08-75
		DE-A- 2160912	22-06-72
		GB-A- 1353179	15-05-74
		NL-A- 7116872	13-06-72
		US-A- 3846441	05-11-74
EP-A-0091596	19-10-83	DE-A- 3213140	20-10-83
		DE-A- 3238447	19-04-84
		DE-A- 3301008	19-07-84
		CA-A- 1264750	23-01-90
		DE-A- 3382406	17-10-91
		JP-A- 58188864	04-11-83
		US-A- 4944791	31-07-90

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BE-A-884897	23-02-81	NONE	
EP-A-0001813	16-05-79	CH-A- 642944	15-05-84
		AT-B- 366671	26-04-82
		AT-B- 366374	13-04-82
		AU-B- 522536	10-06-82
		AU-A- 4096178	01-05-80
		AU-B- 522796	24-06-82
		AU-A- 4096278	01-05-80
		AU-B- 551161	17-04-86
		AU-A- 8105182	08-07-82
		BE-A- 871584	27-04-79
		CA-A- 1107744	25-08-81
		CA-A- 1138334	28-12-82
		CA-A- 1137091	07-12-82
		DE-A- 2846945	03-05-79
		DE-A- 2846946	03-05-79
		FR-A, B 2407205	25-05-79
		FR-A, B 2422643	09-11-79
		GB-A, B 2008101	31-05-79
		GB-A, B 2008102	31-05-79
		GB-A, B 2087870	03-06-82
		JP-A- 54070271	05-06-79
		JP-B- 62005145	03-02-87
		JP-A- 54073754	13-06-79
		LU-A- 80422	07-05-80
		NL-A- 7810562	02-05-79
		NL-A- 7810563	02-05-79
		SE-B- 433304	21-05-84
		SE-A- 7811193	29-04-79
		SE-A- 7811194	29-04-79
		SE-A- 8202106	01-04-82
		SE-A- 8202318	13-04-82
		SE-A- 8202500	21-04-82
		SE-A- 8202501	21-04-82
		SE-A- 8202502	21-04-82
		US-A- 4407814	04-10-83
		US-A- 4482739	13-11-84
		US-A- 4234736	18-11-80
		CH-A- 644850	31-08-84

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0017976	29-10-80	AT-T- 3860	15-07-83
		CA-A- 1135706	16-11-82
		JP-A- 55143974	10-11-80
EP-A-0494819	15-07-92	FR-A- 2671348	10-07-92
		AU-B- 648376	21-04-94
		AU-A- 1010692	16-07-92
		CA-A- 2059052	10-07-92
		CN-A- 1063102	29-07-92
		JP-A- 4308579	30-10-92
FR-A-2329276	27-05-77	AU-B- 500542	24-05-79
		AU-A- 1909576	04-05-78
		BE-A- 847742	28-04-77
		CA-A- 1086751	30-09-80
		CH-A- 599164	12-05-78
		DE-A- 2649925	12-05-77
		GB-A- 1518444	19-07-78
		JP-C- 1289956	14-11-85
		JP-A- 52057176	11-05-77
		JP-B- 60011701	27-03-85
		LU-A- 76085	31-05-77
		LU-A- 88282	04-05-94
		NL-A- 7611576	03-05-77
		SE-B- 430502	21-11-83
		SE-A- 7610859	30-04-77
		US-A- 4097578	27-06-78
EP-A-0305270	01-03-89	FR-A- 2619381	17-02-89
		AU-B- 618018	12-12-91
		AU-A- 2091588	16-02-89
		CA-A- 1304093	23-06-92
		JP-A- 1070473	15-03-89
		US-A- 4873256	10-10-89
EP-A-0578516	12-01-94	FR-A- 2694290	04-02-94
		CA-A- 2097247	09-01-94
EP-A-0580459	26-01-94	FR-A- 2693461	14-01-94
		AU-B- 3987693	13-01-94

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0580459		CA-A- 2097248	09-01-94
		CN-A- 1081182	26-01-94
		HU-A- 64527	28-01-94
		JP-A- 6073017	15-03-94
<hr/>			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 95/00004

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D233/78 C07D235/02 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2 no. 15 (C-77), 31 Janvier 1978 & JP,A,52 113965 (NIPPON SODA K.K.) 24 Septembre 1977, voir abrégé	1
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2 no. 148 (C-78), 9 Décembre 1978 & JP,A,53 112875 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 2 Octobre 1978, voir abrégé	1
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3 no. 3 (C-33), 16 Janvier 1979 & JP,A,53 124267 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 30 Octobre 1978, voir abrégé	1
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 Avril 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27.04.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 95/00004

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3 no. 50 (C-44), 27 Avril 1979 & JP,A,54 027564 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 1 Mars 1979, voir abrégé ---	1
X	GB,A,997 037 (I.C. LTD) 30 Juin 1965 voir page 1, ligne 51 - ligne 54; revendication 4 ---	1
X	US,A,4 093 444 (C. CLAPOT ET AL) 6 Juin 1978 voir exemples 31-36 ---	1
X	US,A,4 753 957 (HAK-FOON CHAN) 28 Juin 1988 voir colonne 3 ---	1
X	DE,B,10 32 258 (KALIE-CHEMIE A.G.) 19 Juin 1958 voir exemple 6 ---	1
X	DE,A,25 40 872 (BASF A.G.) 24 Mars 1977 voir exemples 1,2 ---	1
X	FR,A,2 024 141 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) 28 Août 1970 voir exemples ---	1
X	FR,A,2 117 527 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) 21 Juillet 1972 voir exemples 9,21,26,34 ---	1
X	EP,A,0 091 596 (CELAMERCK GMBH & CO. K.G.) 19 Octobre 1983 cité dans la demande voir page 15; exemple 5; tableau I ---	1
X	BE,A,884 897 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) 23 Février 1981 voir page 2 - page 3 ---	1,8,12
X	EP,A,0 001 813 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 16 Mai 1979 voir exemples 1-5 ---	1,8,12
X	EP,A,0 017 976 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 29 Octobre 1980 voir exemples 1-5,7 ---	1,8,12
3 X	EP,A,0 494 819 (ROUSSEL-UCLAF) 15 Juillet 1992 cité dans la demande voir page 15 - page 29 ---	1,8,12
	-/--	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar internationale No  
PCT/FR 95/00004

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) 27 Mai 1977 cité dans la demande voir le document en entier ----	1,8,12
A	EP,A,0 305 270 (ROUSSEL-UCLAF) 1 Mars 1989 cité dans la demande voir le document en entier ----	1,8,12
P,X	EP,A,0 578 516 (ROUSSEL-UCLAF) 12 Janvier 1994 voir le document en entier ----	1,8,12
P,X	EP,A,0 580 459 (ROUSSEL-UCLAF) 26 Janvier 1994 voir le document en entier -----	1,8,12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 95/00004

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2. ☒ Les revendications n°  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
**RENDICATIONS AYANT FAIT L'OBJET DE RECHERCHES COMPLETES : 5,6,9-11**  
**RENDICATIONS AYANT FAIT L'OBJET DE RECHERCHES INCOMPLETES : 1-4, 7-8,**  
**12-13.**
  
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
  
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR PCT/ISA/

DU FAIT DE SON MANQUE DE CLARTE ET DE CONCISION (ART.6, PCT), LE TEXTE DES REVENDICATIONS ENGLOBE UN NOMBRE INCOMMENSURABLE DE POSSIBILITES DE COMPOSES SI BIEN QU'UNE RECHERCHE SIGNIFICATIVEMENT COMPLETE S'AVERE IMPOSSIBLE (ART.17(2)(a) (11),PCT).  
EN CONSEQUENCE, LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE A ETE LIMITE AUX DOMAINES ILLUSTRÉS DIRECTEMENT PAR LES EXEMPLES QUI SONT CLAIREMENT DEFINIS DANS LA DEMANDE.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Deman internationale No  
PCT/FR 95/00004

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A-997037		AUCUN	
US-A-4093444	06-06-78	FR-A- 2230629 BE-A- 815441 CH-A- 601987 DE-A- 2423273 GB-A- 1476333 JP-A- 50018634 OA-A- 4707 US-A- 3990883 US-A- 4099955	20-12-74 16-09-74 14-07-78 19-12-74 10-06-77 27-02-75 31-08-80 09-11-76 11-07-78
US-A-4753957	28-06-88	AUCUN	
DE-B-1032258		AUCUN	
DE-A-2540872	24-03-77	AUCUN	
FR-A-2024141	28-08-70	BE-A- 742115 CH-A- 520471 DE-A- 1958183 GB-A- 1251907 NL-A- 6917658 US-A- 3668217	04-05-70 31-03-72 04-06-70 03-11-71 27-05-70 06-06-72
FR-A-2117527	21-07-72	AU-A- 3647771 CA-A- 971969 CH-A- 565770 DE-A- 2160912 GB-A- 1353179 NL-A- 7116872 US-A- 3846441	07-06-73 29-07-75 29-08-75 22-06-72 15-05-74 13-06-72 05-11-74
EP-A-0091596	19-10-83	DE-A- 3213140 DE-A- 3238447 DE-A- 3301008 CA-A- 1264750 DE-A- 3382406 JP-A- 58188864 US-A- 4944791	20-10-83 19-04-84 19-07-84 23-01-90 17-10-91 04-11-83 31-07-90

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00004

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BE-A-884897	23-02-81	AUCUN	
EP-A-0001813	16-05-79	CH-A- 642944	15-05-84
		AT-B- 366671	26-04-82
		AT-B- 366374	13-04-82
		AU-B- 522536	10-06-82
		AU-A- 4096178	01-05-80
		AU-B- 522796	24-06-82
		AU-A- 4096278	01-05-80
		AU-B- 551161	17-04-86
		AU-A- 8105182	08-07-82
		BE-A- 871584	27-04-79
		CA-A- 1107744	25-08-81
		CA-A- 1138334	28-12-82
		CA-A- 1137091	07-12-82
		DE-A- 2846945	03-05-79
		DE-A- 2846946	03-05-79
		FR-A, B 2407205	25-05-79
		FR-A, B 2422643	09-11-79
		GB-A, B 2008101	31-05-79
		GB-A, B 2008102	31-05-79
		GB-A, B 2087870	03-06-82
		JP-A- 54070271	05-06-79
		JP-B- 62005145	03-02-87
		JP-A- 54073754	13-06-79
		LU-A- 80422	07-05-80
		NL-A- 7810562	02-05-79
		NL-A- 7810563	02-05-79
		SE-B- 433304	21-05-84
		SE-A- 7811193	29-04-79
		SE-A- 7811194	29-04-79
		SE-A- 8202106	01-04-82
		SE-A- 8202318	13-04-82
		SE-A- 8202500	21-04-82
		SE-A- 8202501	21-04-82
		SE-A- 8202502	21-04-82
		US-A- 4407814	04-10-83
		US-A- 4482739	13-11-84
		US-A- 4234736	18-11-80
		CH-A- 644850	31-08-84

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar internationale No

PCT/FR 95/00004

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0017976	29-10-80	AT-T- 3860	15-07-83
		CA-A- 1135706	16-11-82
		JP-A- 55143974	10-11-80
EP-A-0494819	15-07-92	FR-A- 2671348	10-07-92
		AU-B- 648376	21-04-94
		AU-A- 1010692	16-07-92
		CA-A- 2059052	10-07-92
		CN-A- 1063102	29-07-92
		JP-A- 4308579	30-10-92
FR-A-2329276	27-05-77	AU-B- 500542	24-05-79
		AU-A- 1909576	04-05-78
		BE-A- 847742	28-04-77
		CA-A- 1086751	30-09-80
		CH-A- 599164	12-05-78
		DE-A- 2649925	12-05-77
		GB-A- 1518444	19-07-78
		JP-C- 1289956	14-11-85
		JP-A- 52057176	11-05-77
		JP-B- 60011701	27-03-85
		LU-A- 76085	31-05-77
		LU-A- 88282	04-05-94
		NL-A- 7611576	03-05-77
		SE-B- 430502	21-11-83
		SE-A- 7610859	30-04-77
		US-A- 4097578	27-06-78
EP-A-0305270	01-03-89	FR-A- 2619381	17-02-89
		AU-B- 618018	12-12-91
		AU-A- 2091588	16-02-89
		CA-A- 1304093	23-06-92
		JP-A- 1070473	15-03-89
		US-A- 4873256	10-10-89
EP-A-0578516	12-01-94	FR-A- 2694290	04-02-94
		CA-A- 2097247	09-01-94
EP-A-0580459	26-01-94	FR-A- 2693461	14-01-94
		AU-B- 3987693	13-01-94

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar internationale No

PCT/FR 95/00004

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0580459		CA-A- 2097248	09-01-94
		CN-A- 1081182	26-01-94
		HU-A- 64527	28-01-94
		JP-A- 6073017	15-03-94
-----			